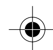
Глава 8

Нейровизуализация психотропных эффектов на основе фарм-ЭЭГ

Функциональное электрофизиологическое тестирование мозга человека и животных основано на методах регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и суммарных электрических потенциалов, получаемых стимуляцией вызванных потенциалов (ВП). Оценивается активность как корковых, так и подкорковых структур мозга, а полученные двухмерные распределения потенциалов по поверхности коры мозга или в той или иной подкорковой нейронной структуре анализируются


с помощью методов гармонического *спектрального анализа* (*Фурье-преобразование*), *кластеризации*, нелинейных методов (*вейвлет-анализ*), корреляционным, когерентным и стохастическим приемами. Эти тесты выявляют функциональные связи разных областей мозга, которые *возможно* лежат в основе высших психических функций.

Двумерное представление биопотенциалов преобразуется в трехмерное путем анализа локализации в мозге эквивалентных токовых диполей или построения динамических картин, например, при спектральном анализе. Разработка новых математических методов анализа ЭЭГ и ВП на основе *теории хаоса*, а также совместные исследования в сопоставимых условиях с другими методами функционального *тестирования мозга*, например с фМРТ, открывает широкие горизонты оценки функцинально-динамических процессов, фармакодинамики лекарств и токсикодинамики ксенобиотиков.

Сравнительная ЭЭГ человека и животных

Биофизические свойства нейронов человека сходны с активностью нервных клеток животных [1]. Потенциал покоя нейронов составляет от –50 до –80 мВ, а потенциал действия от –60 до –100 мВ при длительности 0,5–2 мс. Потенциалы действия в нейронах возникают в области аксонного *холмика* и распространяются по аксону, по телу и

дендритам клетки, с частотой импульсации до 100 имп/сек. У человека и животных между парой электродов или между одним из таких электродов и индифферентным электродом (например, на мочке уха у человека и в кости носовых пазух животных) наблюдаются непрерывные колебания потенциала. Они называются *электроэнцефалограммой* (ЭЭГ) или *электрограммой* (ЭГ). Частота регистрируемых колебаний составляет от 1 до 50 Гц, а их амплитуда – до 90-120 мкВ.

Частота и амплитуда волн ЭГ зависит от *вида животного*, *расположения электродов* и *степени бодрствования*. Впервые электрические изменения в мозгу в ответ на стимуляцию сенсорных органов зарегистрировал в 1875 г Р. Катон. В 1929 г. Г. Бергер подтвердил данные Р. Катона уже без стимуляции органов и зафиксировал спонтанные биопотенциалы на коже головы человека, а в 1935 г. Эдриан и Мэтьюз классифицировали эти ритмы. Ритмы ЭЭГ индуцируются главным образом активностью подкорковых структур, особенно таламуса. При декортикации ритмичная активность таламуса не изменяется. При изучении глубинных структур зрительных бугров обнаружено множество таламических пейсмекеров, генерирующих и поддерживающих ритмичную активность. Выраженным действием на таламус обладает ретикулярная формация [3].



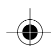

У крупных *животных* и *человека* при закрытых глазах регистрируется основной α-ритм (α-волны с частотой 8-12 Гц, в среднем 10 Гц), или *синхронизированная* ЭЭГ. При открытых глазах или поступлении сигналов от других органов чувств α-волны исчезают (блокада α-ритма) и сменяются β-волнами с большей частотой (14-30 Гц; в среднем 20 Гц) и меньшей амплитудой. Это *десинхронизированная* ЭЭГ. Более медленные и высокоамплитудные колебания: Θ-волны (тета-ритм: 4-7 Гц, в среднем 6 Гц) и δ-волны (дельта-ритм: 0,5-3,5 Гц, в среднем 3 Гц), но в норме у людей в отличие от животных они выявляются только во сне. В ЭЭГ детей характерны более медленные и нерегулярные ритмы даже в бодрствующем состоянии. «Созревание» четкого β-ритма у детей происходит к 5-7 годам. У животных же (*обезьяны, мини-свиньи, собаки, кошки, кролики, крысы и т.д.*) низкочастотные ритмы присутствуют в бодрствующем состоянии на протяжении всей жизни. При разложении ЭЭГ *быстрым преобразованием Фурье* спектральные мощности плотности у животных значительно обеднены в высокочастотной области [7, 15].

В отличие от человека, у *кроликов* на 10-15-й день со дня рождения цитоархитектоника коры приобретает вид, свойственный взрослому животному. К этому же времени устанавливается биохимическое и электроэнцефалографическое созревание коры. Спонтанные электрические колебания коры головного мозга впервые появляются у

крольчонка старше пяти дней. Электрическая активность коры головного мозга становится сформированной к 10-15-му дню постнатальной жизни кролика. Новорожденный кролик не приспособлен к самостоятельной жизни, но ЭЭГ уже достаточно сформирована.

У *крыс* слабо выраженные электрические потенциалы с коры головного мозга регистрируются на пятый день после рождения, и нормальная ЭЭГ отмечается с 15-го дня, хотя морфологическое развитие коры заканчивается раньше, к 10-му дню. *Куры* рождаются с хорошо сформированной (морфологически, биохимически и электроэнцефалографически) центральной нервной системой, выполняющей многообразные сложные реакции.

Как и волны ЭЭГ, *вызванные потенциалы* (ВП) отражают не импульсацию, а прежде всего синаптическую активность нервных клеток. Если регистрировать ВП в разных слоях коры, то форма ВП будет меняться: первоначальное *положительное* отклонение (верхние слои) исчезнет и вместо него появится первичная *отрицательная волна* с коротким латентным периодом. Нижние слои, иными словами афферентные импульсы, вызывают деполяризацию нейронов IV-V слоев коры [3, 4].




Биопотенциалы записываются как с поверхности обнаженной коры (ЭКоГ), так и с кожи головы. В последнем случае получают интегральную электроэнцефалограмму. Записи ЭЭГ в принципе те же, что и в случае ЭКоГ, но в связи с большим электрическим сопротивлением амплитуда зубцов и частота волн ЭЭГ меньше.

NB! Кластерный анализ, проведенный нами, показал, что единой соотносимой и, естественно, информативной частотой у человека и разных животных является частота 9 ± 0,75 Гц.

У животных Θ- и δ-волны несут гораздо большую информационную содержательность, чем у человека. У человека же основные *информативные характеристики* лежат между верхними значениями Θ-ритма и нижними и средними значениями β–ритма. Это следует строго учитывать при биомоделировании процессов деятельности головного мозга на основе анализа и *нейровизуализации* ЭЭГ и электрокортикограмм (ЭКоГ) [3, 4].

О магнитоэнцефалографии

В отличие от методов тестирования активности мозга по электрическим или энергетическим показателям, разработана технология визуализации *геномных ответов* клеток мозга, получившая название функционального *молекулярно-генетического* тестирования клеточных

элементов и структур мозга животных [17, 18]. Она коррелирует с магнитными квантово-динамическими процессами и использует сравнительно небольшое число нейроспецифических генов, экспрессия которых выявляется в функционально одинаковых группах нервных клеток. *Молекулярно-генетическое тестирование* основано на использовании молекулярных зондов к генам индуцируемых транскрипционных факторов, активирующихся в ответ на нейрональную активность [1, 21, 24, 35].

Эти методы открывают возможность исследовать пластические реакции мозга в процессе развития, при обучении, а также при заболеваниях мозга, поскольку направлены на выяснение функций групп нейронов и сетей, экспрессирующих одинаковый или перекрывающийся набор генов.

NB! При движении электрических зарядов возникает также *магнитное поле*. Мозг генерирует как электрические, так и *магнитные* волны.

Магнитные поля можно зарегистрировать с помощью высокочувствительных датчиков на основе сверхпроводящих квантовых интерференционных устройств. Преимущество этой методики перед ЭЭГ заключается в *повышенной точности* локализации очага корковой активности, поскольку сигналы от соседних участков не накладываются друг на друга [7, 44].




Магнитные сигналы, связанные с биоэлектрической активностью, чрезвычайно слабы. Поля, излучаемые мозгом (меньше 10^{-12} тесла), в миллионы раз слабее магнитного поля Земли. Сверхпроводниковые квантовые интерферометры легли в основу магнитоэнцефалографии (МЭГ). При активации мозга МЭГ регистрируется с помощью сверхпроводящих многоканальных установок SQUID (Superconductor Quantum Interference Device). Магнитоэнцефалографические системы состоят из сотен СКВИД-датчиков, расположенных вокруг головы, а измеряемые ими поля составляют от до 1 пТ и частотой от 0,1 Гц до 1 кГц.

Эти методы позволяют получить пространственное разрешение от источников коры головного мозга около 5 мм и временное разрешение порядка 1 мс. МЭГ отражает возникновение только тангенциально направленных токовых диполей, тогда как ЭЭГ – диполей, ориентированных ортогонально к поверхности коры. Поэтому эти методы дополняют друг друга. МЭГ продемонстрировала высокую эффективность при локализации генераторов отдельных компонентов вызванных потенциалов мозга, а также нейровизуализации патологических фокусов в нем. Графические эпюры ЭЭГ и МЭГ, в отличие от электрокардиограмм и магнитокардиограмм, совершенно не конгруентны и не имеют никакого сходства [7].

NB! Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и магнитоэнцефалограмма (МЭГ) являются единственными объективными показателями работы головного мозга человека и животных в динамике. Они отражают главным образом постсинаптическую активность нейронов коры, но не их потенциалы действия и не активность корковых глиальных клеток.

Положительное отклонение потенциала ЭЭГ и МЭГ вызывается либо возбуждающими постсинаптическими потенциалами в глубинных слоях коры, либо тормозными постсинаптическими потенциалами в поверхностных ее слоях, а отрицательное отклонение – противоположными факторами.

В конце 1980-х годов мы проводили исследования по сравнительной информативности ЭЭГ и МЭГ на базе Института атомной энергии им. И.В.Курчатова (ныне РНЦ Курчатовский институт). Не вдаваясь в детали, следует подчеркнуть, что ЭКГ и МКГ (магнитокардиограмма) являются практически близнецами и разнятся лишь в более мощной амплитуде МКГ. В то же время ЭЭГ и МЭГ абсолютно несопоставимы по своим амплитудно-частотным характеристикам и информативности. МЭГ имеет несомненные преимущества перед ЭЭГ, поскольку несет большую, а главное, новую информацию о функционировании мозга, нейровизуализации действия психотропных средств и т.д. [7].



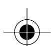

NB! В МЭГ гораздо больше *сопоставимых феноменов между человеком и животным* чем в ЭЭГ, в частности, в гораздо большем расширении эквивалентного частотного диапазона и его нейровизуализации.

Мы не сомневаемся в исключительной перспективности МЭГ для биомоделирования. Проблема лишь в цене вопроса. Методики МЭГ на основе жидкогелиевых сверхпроводящих материалов дороги и сложны в эксплуатации ввиду огромных затрат по экранированию от магнитных возмущений Земли и окружающих территорий.

Психические расстройства населения стали существенной причиной недееспособности в мире, превращая исследования мозга и поведения в стратегически важное направление нейровизуализации. Методы *психотестирования* и *нейровизуализации* представляют собой путь *снижения числа экспериментов* над животными. Прогресс в нейробиологии достигнут при помощи интеграции неразрушающих, гуманных методов отображения с молекулярными и клеточными подходами. Ревизия методов в нейрофармакологии привела к заключению, что для комплексного исследования психотропных средств и ксенобиотиков требовались бы все большие объемы финансирования. Поэтому поиск оптимума между ценой и результативностью исследований давно привлекает внимание исследователей.

Фармакоэлектроэнцефалография (фарм-ЭЭГ)

Одним из объективных методов, позволяющих изучать функциональное состояние ЦНС, в том числе и индуцированное фармакологическими воздействиями, является регистрация и анализ биоэлектрической активности мозга человека и животных. Комплекс методических приемов, направленных на изучение электроэнцефалографических эффектов психотропных препаратов, развит в работах многих авторов [3, 4, 8, 12, 33, 34, 35] и был назван *фармакоэлектроэнцефалографией* (*фарм-ЭЭГ*). Использование методов фарм-ЭЭГ позволило выявить сходство ЭЭГ-реакций внутри каждого класса и отличия между разными классами психотропных препаратов: нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами и психостимуляторами [8, 33, 34]. Фарм-ЭЭГ-исследования с достаточной достоверностью выявляют любые вещества, влияющие на ЦНС, так как позволяют *нейровизуализировать* наличие изменений в ЭЭГ. В то же время отсутствие таких изменений при систематическом изучении вещества свидетельствуют об отсутствии у данного препарата функционального влияния на ЦНС.



NB! Фарм-ЭЭГ делает наглядным эффективность воздействия лекарственного вещества на функциональном уровне ЦНС, позволяет определить зависимость эффекта от дозы и проследить временну́ю динамику развития влияния препарата, что позволяет обосновать дозы для терапевтического использования и интервалы введения [7, 27, 28].



Кроме того, при использовании этих методов создается основа для проведения скрининга с целью выявления нейротропных свойств, а в некоторых случаях и прогнозирования психотропных свойств препарата [8, 33, 35]. Важным аспектом *психоунитропизма* является невозможность с полной определенностью предсказать психотропные свойства вещества только по одной ЭЭГ, что обусловлено недостаточной дифференциацией эффектов при реализации психотропной активности под действием различных фармакологических средств.

Известные изменения характера ЭЭГ, наблюдаемые после воздействия различных групп психотропных препаратов, являются электрофизиологическим коррелятом неспецифических эффектов, имеющих близкие характеристики для различных психоактивных средств [8, 12, 33, 34, 35]. Выделены три главных результата применения фарм-ЭЭГ.

Во-первых, препараты со сходным психотропным эффектом имеют близкие *количественные* характеристики. *Во-вторых*, препараты с одинаковыми *количественными фарм-ЭЭГ*-профилями имеют сходные экспериментально-фармакологические показатели. *В-третьих*, по данным

количественной фарм-ЭЭГ были обнаружены психотропные свойства у препаратов, которые не были ранее представлены экспериментальной фармакологией в качестве психотропных средств.

Предсказание наличия психотропных свойств является основным и чрезвычайно важным достижением *количественной фарм-ЭЭГ* [8, 12, 33, 34, 35]. Помимо этого, количественная фарм-ЭЭГ позволяет определить время наступления реакции в ответ на действие препарата и длительность этой реакции.

В процессе разработки метода фарм-ЭЭГ было выявлено сходство с ЭЭГ-реакцией не только внутри каждого класса психотропных препаратов (нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, центральных стимуляторов), но и между этими классами [16, 17, 26, 27]. Препараты, эффективные при шизофрении, усиливают медленные волны, замедляют α-активность и ослабляют быстрые β-волны. Транквилизаторы ослабляют медленные волны и усиливают α- и β-активность. Тимолептики одновременно усиливают быструю и медленную активность, ослабляя α-колебания. Все эти данные имеют количественное выражение и являются результатом специальной обработки фарм-ЭЭГ в целях ее нейровизуализации [8, 12, 26, 28].




Стратегии, методы и модели фарм-ЭЭГ

Прежде чем перейти к результатам наших исследований, остановимся на классификации способов анализа ЭЭГ, в которой выделим *параметрические* и *непараметрические* методы. *Непараметрические методы* основываются на общих представлениях о характере процессов, «порождающих» ЭЭГ и допущении о стационарности ЭЭГ в пределах определенных интервалов времени. Наибольшее распространение получил цифровой *спектральный анализ.* Однако следует помнить, что переход в частотную область в случае описания *квазистационарных* участков не всегда желателен, так как он может нивелировать определенного рода амплитудно-частотные характеристики некоторых переходных процессов с высокой информативной значимостью (например, комплексы *типа пик – волна*) [14, 15, 16].

В подобной ситуации метод спектрального анализа входит в противоречие с требованием стационарности и вызывает трудности в отслеживании амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ. Тем не менее, спектральный анализ применяется и, вероятно, еще долго будет применяться в практике клинических и лабораторных исследований как наиболее разработанная система оценок параметров ЭЭГ. Этому способствует и принятая система описания ЭЭГ, заключающаяся в определении пере-

распределений мощности в отдельных традиционных для клинического заключения α–, β–, Δ–, Θ–, γ– и μ-диапазонах [3, 4, 7, 17].

При *параметрическом анализе* предполагается, что ЭЭГ-сигнал описывается с помощью некоторой стохастической модели, содержащей специфические параметры. Если для анализа спектральных свойств используются линейные модели, то анализируемый сигнал рассматривается как выходной сигнал линейного динамического фильтра, сигнал, на входе которого белый шум. В этом случае коэффициенты фильтра описывают анализируемый сигнал.

Использование *авторегрессионной модели* (АРМ) дает возможность автоматически разбивать ЭЭГ на стационарные участки, что весьма удобно, так как стационарность – одно из фундаментальных требований всех статистических методов. *Коэффициенты* АРМ как характеристики признаков состояния ЭЭГ в каждый текущий момент могут служить исходными данными для методов распознавания образов в силу следующих свойств: их число ограничено, они линейно независимы, состояния, соответствующие различным АРМ, хорошо отделяются друг от друга. Однако существенным недостатком АРМ является ее *линейность*, в то время как *мозг – нелинейная система* [6, 7, 23, 38].




При обработке исходной ЭЭГ необходимо провести фильтрацию сигнала для исключения их исходной выборки различного рода шумов, артефактов и трендов с помощью алгоритмов цифровой фильтрации. При этом удаляются и мышечные артефакты, лежащие в полосе частот исследуемого сигнала. Перспективным считается использование *адаптивной фильтрации* на основе метода АРМ.

Учитывая возможность фазовых изменений в динамике действия психотропных средств, необходимо выделять изменения структуры ЭЭГ в различные моменты времени после введения препарата. Для этого используют непрерывную регистрацию амплитудно-частотных характеристик в виде так называемых *динамических спектров*. Подобная оценка ЭЭГ обусловлена динамической структурой ЭЭГ.

Следующим этапом анализа фарм-ЭЭГ является обработка первичной информации посредством набора *статистических процедур*. Они выявляют и количественно описывают те изменения на ЭЭГ, которые характерны для действия данного препарата или группы препаратов. Для этого используются процедуры параметризации и формирования целевых переменных, а также многовариантные статистики, метод главных компонент, *дискриминантный* и *факторный* анализ, процедуры *кластеризации* данных [8, 21, 28].

Рассматривая функциональное состояние как набор определенных характеристик, получаемых с помощью фарм-ЭЭГ, можно выявлять как

определенные нарушения и патологические формы деятельности ЦНС, так и последствия психофармакологического воздействия. Перестройка характеристик фарм-ЭЭГ, описывающих функциональное состояние мозга, является *нейровизуализацией* изменений биоэлектрической активности мозга. Использование *спектрального анализа* в качестве объективного метода оценки деятельности ЦНС при фармакологических воздействиях позволяет применять четкие количественные критерии, характеризующие степень и направленность сдвигов функционального состояния в виде динамических спектров и *кластеров*.

Несмотря на определенные успехи в разработке и использовании методов фарм-ЭЭГ, многие проблемы в этой области остаются все же нерешенными [7, 8]. Существуют разногласия в отношении способов разработки ЭЭГ как на уровне первичного оценивания и компрессии исходных сигналов, так и последующей их редакции с целью выделения *информативных параметров*.




NB! В основе большинства методов анализа лежит допущение о возможности статистического описания спонтанной ЭЭГ-активности. Однако изменения ЭЭГ в целом не могут рассматриваться как случайный стационарный процесс потому, что функциональное состояние мозга варьирует под действием внешних и внутренних факторов.

Для анализа собственных данных мы воспользовались математической моделью И.Е.Канунникова и др. [6], в соответствии с которой корреляционную размерность можно вычислить по *алгоритму Грассбергера-Прокаччиа* [29], когда ЭЭГ представляет последовательность значений, записанных с заданным промежутком Ts ,

$$v(1),\ \ldots, v(NT),\ v(k) = v(kTs)\ . \tag{8.1}$$

Выражение (8.1) преобразуется через $n(k) \to x(k)$, где

$$x(k) = \frac{1}{\sigma}(x(k) - a), \quad k = 1, 2, \ldots, NT\,, \tag{8.2}$$

тогда

$$\alpha = \frac{1}{N_T}\sum_{i=1}^{N_r} v\,(i), \quad \sigma\ = \left(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N_r}(v\,(i) - \alpha)^2)^{1/2}\right). \tag{8.3}$$

Для уравнения (8.3) линейная автокорреляционная функция $C_L(\tau)$ вытекает из:

$$C_L(\tau) = \frac{1}{\sigma^2}\left[\frac{1}{N_T}\sum_{i=1}^{N_r}(x(i+\tau) - \alpha)(x(i) - \alpha)\right]. \tag{8.4}$$

Исходя из проекции траектории, в соответствии с *теорией динамического хаоса* для расчета корреляционной размерности надо найти размерность M пространства R^M. Тогда корреляционную размерность можно представить как:

$$D_2 = \lim_{r \to 0} \lim_{N_r \to \infty} D_2(r, N_r) = \lim_{r \to 0} \lim_{N_r \to \infty} \frac{\ln C(r, N_r)}{\ln r}, \qquad (8.5)$$

где корреляционный интеграл $C(r,Np)$ определяется по формуле

$$C(r, N_r) = \frac{2}{N_r} \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=i+1}^{k} \theta(r - \| x(i) - x(j) \|), \qquad (8.6)$$

где $K = N_r - (M - 1)L$, $N_r = \dfrac{K(K-1)}{2}$, $q(x)$ – функция Хевисайда (через $\| \; \|$ обозначено расстояние в пространстве R^M).

NB! Разработанный в теории детерминированного хаоса метод преобразования траекторной матрицы позволяет определить корреляционную размерность ЭЭГ, но при этом траектория должна развернуться в размерности пространства вложения M без самопересечений.




Эта размерность становится *необходимой размерностью вложения en*, в отличие от *достаточной размерности вложения es*, которая фигурирует в теореме Уитни [6, 22]. Из этих величин методом преобразования траекторной матрицы строится последовательность векторов, с помощью которой такая траектория вкладывается в пространство R^M:

$$\begin{gathered} y(1) = (x(1), x(1+L), \ldots, x(1+(M-1)L)), \\ y(2) = (x(1+J), x(1+J+L), \ldots, x(1+J+(M-1)L)), \\ \ldots \\ y(p) = (x(1+(p-1)J), x(1+(p-1)J+L), \ldots, x(1+(p-1)J+(M-1)L)) \end{gathered} \qquad (8.7)$$

В формулах (8.7) J и L кратны числу интервалов (длиной Ts) между первыми компонентами векторов, $J = jTs$, $L = lTs$, из которых строится траекторная матрица размерности $N \times M$ вида:

$$\begin{gathered} y(1) = (x(1), x(1+L), \ldots, x(1+(M-1)L)), \\ y(2) = (x(1+J), x(1+J+L), \ldots, x(1+J+(M-1)L)), \\ \ldots \\ y(N) = (x(1+(N-1)J), x(1+(N-1)J+L), \ldots, x(1+(N-1)J+(M-1)L)) \end{gathered} \qquad (8.8)$$

В этом случае *en* равна рангу матрицы (8.8) [21]. Если эту матрицу обозначить через X, то ее симметризованный вариант $C = XTX$, с помощью невырожденного линейного преобразования приводится к

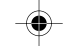
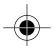
диагональному виду

$$C = U \sum U',\qquad (8.9)$$

где e – диагональная матрица $\sum = diag(\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \ldots \geq \sigma_m \geq 0)$. Необходимая размерность вложения определяется из условия $\{\sigma_1 \geq \ldots \sigma_k \gg \sigma_{k+1} \geq \ldots \geq \sigma_m \geq 0\}$. Необходимая размерность вложения $en = k$, неравенство $\sigma_k \gg \sigma_{k+1}$ считается практически выполненным, если $\frac{\sigma_k}{\sigma_{k+1}} > 10^k$, обычно k – небольшое натуральное число, k = 1, 2, 3, 4. После преобразования траекторной матрицы по формуле (8.9) матрица X превратится в матрицу $X' = XU$ и компоненты исходных векторов данных $x(K)$ перейдут в векторы $x'(K) = x(K)U$ в соответствии с формулами

$$x'(K,i) = \sum x(K,j)U_{ji},\qquad (8.10)$$

где $x(K, j)$ – j-я компонента вектора $x(K)$, Uji – элемент матрицы U, необходимая размерность вложения $en = M$, входящая в формулы (8.5) и (8.6).

NB! Исходя из теории *детерминированного хаоса* [2, 24, 28, 30], для вычисления корреляционной размерности существенное значение имеет выбор величины $W = (M - 1)L$ или «длины окна» (window length).

На основании этой же теории [31, 44], в качестве корреляционной размерности следует брать среднее значение величины

$$D_2(r, N_r) = \frac{\ln C(r, N_r)}{\ln r},\qquad (8.11)$$

где $C(r, N_r)$ определяется по формуле (8.6), а усреднение проводится по интервалу $[rD, rU]$, на котором график $\ln C(r,Np)$ – $\ln r$ имеет вид линейной зависимости. Выбор интервала $[rD, rU]$ зависит от конкретной рассматриваемой траектории ЭЭГ, и в общем случае в теории детерминированного хаоса эта задача еще не решена.

В качестве меры стохастичности процесса выбрана величина C_{LZ} [6].

Пусть N – длина исходной последовательности, а N_v – количество использованных пакетов (групп цифр) в количестве и размерности, исключающих повторения пакетов. Повторение знаков в пакетах ведет к росту детерминированности процесса, а отсутствие повторов – к абсолютной стохастичности. В этом случае:

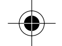
$$C_{LZ} = \lim_{N\to\infty} \sup \frac{L(N)}{N}, \qquad L(N) \sim N_\omega(N)(\log N_\varpi(N) + 1).\qquad (8.12)$$

Детерминированность уменьшает или исключает появление новых пакетов и C_{LZ} снижается. Рассчитанное значение для синусоидального сигнала $C_{LZ} = 0{,}044$, а для белого шума $C_{LZ} = 1{,}047$. Промежуточные значения отражают состояния ЭЭГ. Анализ ЭЭГ методами описания нелинейных динамических систем приобретает все более широкое распространение [21].

NB! Исследуемые процессы ЭЭГ скорее являются *хаотическими* или содержат в себе *детерминированный хаос* [6]. С точки зрения линейных методов анализа эти процессы действительно *стохастические*. Однако нелинейный анализ показывает, что хоть их и нельзя причислить к детерминированным, *абсолютно случайными* они тоже не являются [37].

Существуют различные формальные характеристики хаотических процессов, показывающие, насколько они стохастичны [32, 43], причем в этом случае важны только прогнозируемые значения изучаемого временного ряда, который, в свою очередь, является изменяющейся во времени характеристикой данного объекта [7, 14, 23, 30].

При использовании этого подхода исследователь получает не конкретные значения нелинейных характеристик ЭЭГ, а их изменения под влиянием внешних или внутренних факторов [2]. Численные значения нелинейных характеристик ЭЭГ пока трудны для интерпретации [23, 26, 27]. *Хаотичный процесс* располагается в пространстве и представляет собой нечто среднее между *шумом* и *детерминированным процессом*.



Динамические спектры и кластеры фарм-ЭЭГ

Для управления экспериментальной аппаратурой и анализа спонтанной биоэлектрической активности, регистрируемой в процессе изучения эффектов нейропсихотропных веществ, нами использовались компьютерные комплексы программно-аппаратных средств автоматизации психофармакологического эксперимента. Комплексы на основе «Encephalan-131-03» связаны в единой системе управления экспериментом и обработки его результатов. При разработке был использован принцип иерархического построения и распределения программно-аппаратных ресурсов [6, 8, 12, 16, 17, 25].

Эксперименты были выполнены на половозрелых кошках обоего пола в осенне-зимний период. Пауза между экспериментами для каждого животного составляла не менее 5 суток. Имплантацию глубинных и корковых электродов в ткани головного мозга проводили под общим наркозом в условиях операционной с соблюдением правил



асептики. Ориентация электродов в пространстве координат осуществлялась с помощью стереотаксического прибора. Каждому животному имплантировали до 8 монополярных полумикроэлектродов. Электроды вводили в следующие структуры: *gir.proreus, gir.suprasilvius, hippocampi dorsalis, nucl. amygdalae basolateralis, nuc. medialis dorsalis thalami, nucl. caudatus.* Животных адаптировали к условиям эксперимента в экранированной камере в условиях свободного поведения. Часть исследований выполнена в тех же условиях на крысах. Передача ЭЭГ осуществлялась радиотелеметрически.

Спектральное преобразование ЭЭГ с последующим вычислением *спектров мощности ЭЭГ* являлось одной из центральных процедур используемого нами способа оценки воздействия нейро- и психотропных препаратов на функциональное состояние ЦНС. *Кластерный анализ* проводился с матрицами, в которых в качестве строк были представлены параметры единичных (отдельных) спектров мощности, получаемых на выходе комплекса программ *динамического спектрального анализа* ЭЭГ.




NB! Для выделения наиболее специфических характеристик ЭЭГ-сигналов, описывающих изменения биоэлектрической активности мозга при действии психотропных препаратов, адекватным является метод *кластерного анализа* и динамических спектров.

Его суть заключается в разбиении исходного множества динамических спектров на определенное количество подмножеств (кластеров), содержащихся в каждом спектре. При этом получали такое разбиение, где каждый *объект* принадлежал только *одному кластеру* и объекты, принадлежащие *одному подмножеству* разбиения, *были сходны* по своим ключевым характеристикам в смысле спектральной мощности в определенных диапазонах, наличия спектральных пиков, соотношения мощностей в диапазонах, а *объекты* из *разных подмножеств* – *разнородными* в том же смысле.

Анксиолитики на дорогах страха

Тревожные расстройства – самые распространенные в мире психические заболевания. Термин *тревога (anxiety)* происходит от латинского *angere*, означающего «давить, душить» – весьма красноречивое описание чувств человека, находящегося в муках тревоги. Другой термин *фобия* происходит от имени служителя греческого бога войны Фобоса, который вселял страх в сердца врагов, тем самым обращая их в бегство. Тревожные расстройства характеризуются диффузными, неприятными чувствами беспокойства, страха дурных пред-

чувствий и соответствующими неадекватными паттернами поведения и памяти.

NB! В настоящее время имеется возможность собрать больше данных о системе страха человека, исследуя других млекопитающих с помощью фарм-ЭЭГ.

Изучение влияния тревоги на крысу хорошо оценивается через классические модели страха. Крыса подвергается воздействию звуком (*которого она не боится*), затем воздействию электрическим шоком (*на который она реагирует страхом*). Вскоре она обучается реагировать на один звук без электрического шока. Понятно, что звук, проникающий через улитки ушей, воздействует на звуковые центры среднего мозга, затем на звуковые центры таламуса и в конце на звуковые центры коры головного мозга, как наивысший *релевантный уровень*.

Когда повреждались звуковые центры коры головного мозга, было обнаружено, что крысы ассоциируют звук и электрический шок, а реагируют только на один звук. Звуковые центры коры головного мозга не требуются для поддержания такой реакции организма.

NB! Исследования показали, что повреждения в подкорковой зоне, в частности звуковых центрах среднего мозга и таламуса, устраняют реакции страха.




Информация была проверена в таламусе, а реакция на страх наблюдалась и без участия звуковых центров коры. Найденное размещение было получено в области миндалин (*amygdala*) мозга, что не было большим удивлением, поскольку именно миндалины по разным методикам [5] давали наибольший отклик и уже были известны как важнейший эмоциональный центр лимбической системы. LeDoux [36] выделил «*дороги страха*» и дал им красочное определение.

Низкая дорога (low road), или путь *таламус → миндалины*, является системой быстрой, но неточной, она не вовлекает кору головного мозга. Эта дорога заставляет нас сначала действовать, а затем думать. Если мы находимся в лесу и видим палку, которая может быть змеей, мы должны реагировать немедленно, как если бы это была действительно змея. Мы сначала замираем, и это дает нам несколько секунд, чтобы решить, что делать: убежать, замереть или пытаться бороться?

Другой путь – *высокая дорога* (high road): *таламус → неокортекс* или *таламус → гиппокамп* также стимулирует процесс, но он требует больше времени. Пока *путь миндалин* готовится к действию, *путь коры* головного мозга обрабатывает полученную информацию, и если будет решено, что это действительно палка, а не змея, то попытка будет отброшена и переведена в энергетический отклик. Так миндалины участвуют в процессах обучения и памяти [5, 9, 13, 36].

В лекарственной терапии тревожных расстройств прочно заняли свое место представители разных химических групп, прежде всего бензодиазепины. Широко применяются и антидепрессанты с анксиолититическими компонентами действия. Их влияние на поведение животных исследовано многократно, но количественные и информационные аспекты действия на головной мозг остаются дискуссионными. В качестве одного из подходов к биомоделированию нами использован метод фарм-ЭЭГ, оптимально пригодный для экстраполяции данных с животных на человека.

Фарм-ЭЭГ диазепама. Изучалась биоэлектрическая активность, регистрируемая в прореальной извилине (*А*), соматосенсорных отделах неокортекса (*Б*), дорсальном отделе гиппокампа (*В*) и базолатеральных отделах миндалевидного комплекса (*Г*) после внутримышечного введения диазепама в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг (рис. 8.1).

Оказалось, что в дозе 0,25 мг/г диазепам вызывал глубокую реорганизацию динамической структуры фарм-ЭЭГ во всех исследованных отведениях. Динамический спектральный анализ ЭЭГ позволил выявить ряд закономерностей, определяющих специфику влияния диазепама на амплитудно-частотные характеристики биоэлектрической активности мозга кошки (рис. 8.1).

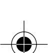



Весь эксперимент с *диазепамом* в дозе 0,25 мг/г был разбит на три периода (или фазы): *Ф* – время регистрации ЭЭГ до введения препарата (около 60 мин); *T1* – время после введения препарата (180 мин); *T2* – период через 20 ч после введения препарата (120 мин). Спустя 20-25 мин после введения диазепама в дозе 0,25 мг/кг наиболее характерные изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ были связаны с появлением сегментов ЭЭГ с пиками спектральной мощности в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц, которые продолжали наблюдаться и через 20 ч (рис. 8.1, *T1, T2, А. Б, В, Г*).

Кластеризация динамических спектров мощности фарм-ЭЭГ проводилась на трех периодах времени эксперимента: Ф-время регистрации ЭЭГ до введения препарата (60 мин); *T1* – время после введения препарата (180 мин); *T2* – период через 20 ч после введения препарата (120 мин). В период *T1* наиболее специфические изменения во всех отведениях определялись появлением квазистационарных сегментов ЭЭГ, отнесенных к кластерам *А6, Б5, В4* и *Г4.* Вероятность появления этих сегментов составляла от 0,34 в прореальной извилине и до 0,41 в соматосенсорных отделах неокортекса. Спектры ЭЭГ, описанные этими кластерами, характеризовались наличием пиков спектральной мощности в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц (рис. 8.2, *T1, А6, Б4,* и *Г4*). Реорганизация динамической структуры фарм-ЭЭГ сопровождалась снижени-

ем вероятности появления квазистационарных сегментов с низкоамплитудной нерегулярной активностью, близкой по своим амплитудно-частотным характеристикам к реакции активации ЭЭГ (рис. 8.2, *Т1, А1, В1, Г1*). Через 20 часов наблюдалась тенденция к восстановлению фоновой динамической структуры. Качественные и количественные параметры кластерной структуры ЭЭГ практически соответствовали фоновым значениям (рис. 8.2, *Ф, Т2, А, Б, В, Г*).

В ЭЭГ фронтальных и соматосенсорных отделов неокортекса с высокой степенью вероятности (0,4-0,5) присутствовали квазистационарные сегменты ЭЭГ, отнесенные к кластерам *А2* и *Б2* (см. рис. 8.2, *Ф, Т1, Т2*). Вероятность появления подобных сегментов существенно не изменялась на протяжении всего эксперимента. Амплитудно-частотные характеристики спектров мощности ЭЭГ этих кластеров имели равномерно распределенную мощность в диапазоне 1-14 Гц без каких-либо изолированных пиков, столь характерных для спектров



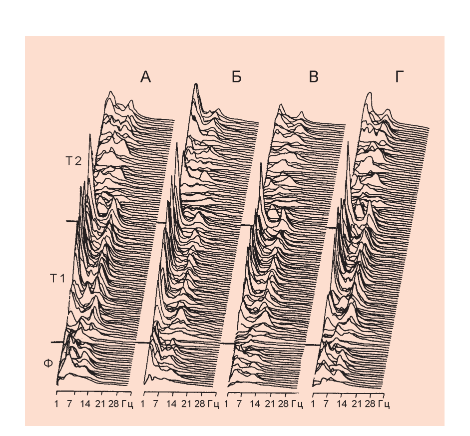


Рис. 8.1. Влияние диазепама (0,25 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. *А* – прореальная извилина; *Б* – соматосенсорная кора; *В* – дорсальный отдел гиппокампа; *Г* – базолатеральные отделы миндалевидного комплекса. Динамические спектры мощности ЭЭГ в аксонометрической проекции. По абсциссе – частота от 1 до 35 Гц; по ординате – мощность спектральных составляющих. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин); *Т1* – анализ ЭЭГ в течение 180 мин после введения препарата; *Т2* – анализ ЭЭГ в течение 120 мин через 20 ч после введения препарата

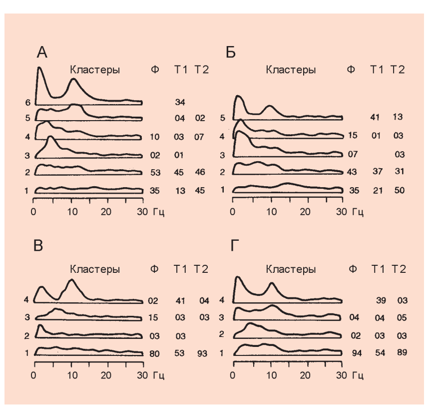
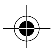


Рис. 8.2. Влияние диазепама (0,25 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. На графиках отражены «эталонные» кластеры. По оси абсцисс частота от 1 до 30 Гц; по оси ординат – мощность спектральных составляющих; – номера кластеров от 1 до 6 для каждого отведения; справа от графиков – вероятности появления кластеров. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата; *Т1* и *Т2* – то же, что на рис. 8.1. Области мозга те же, что на рис. 8.1



ЭЭГ в период *Т1.* Такого рода ЭЭГ наиболее часто встречаются у кошек в состоянии активного бодрствования.

После введения диазепама в дозе 0,125 мг/кг наблюдалось увеличение мощности спектральных составляющих в диапазоне 9-12 Гц в первые 100-110 мин, затем сменившееся подавлением спектральной мощности в диапазоне 1-20 Гц (рис. 8.3, *Т1, Т2, А, Б, В, Г*). Амплитудно-частотный спектры мощности этих сегментов ЭЭГ представлены в кластерах *А3, Б4, В6, Г6* (рис. 8.4, *Т1*). Для этих спектров мощности было характерно наличие пиков спектральной плотности в диапазоне 9-12 Гц. Вероятность появления описанных сегментов была наиболее высокой (около 0,4-0,45) в дорсальном отделе гиппокампа и базолатеральных отделах миндалевидного комплекса. В прореальной извилине и соматосенсорных отделах неокортекса вероятность появления аналогичных квазистационарных сегментов составляла соответственно 0,29 и 0,41 (рис. 8.4, *Т1, А3, Б4*). Во втором периоде действия диазепама в дозе 0,1 мг/кг в исследуемых структурах мозга наблюдалась перестройка биоэлектрической активности по типу активации или, что более точно, десинхронизации ЭЭГ (рис. 8.3, *Т2, А, Б, Г*). Это подтверждается результатами «работы» кластеризации: увеличение вероятности появления сегментов ЭЭГ с низкоамплитудной стохастической активностью, описываемых кластерами *А1, Б1, В1* и *Г1* (рис. 8.4, *Т2*).

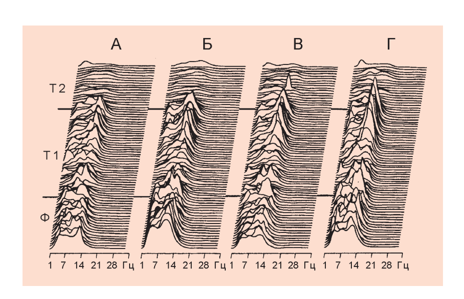
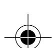
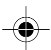


Рис. 8.3. Влияние диазепама (0,125 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.1. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин); *Т1* = 110 мин и *Т2* = 70 мин через 110 мин после введения препарата





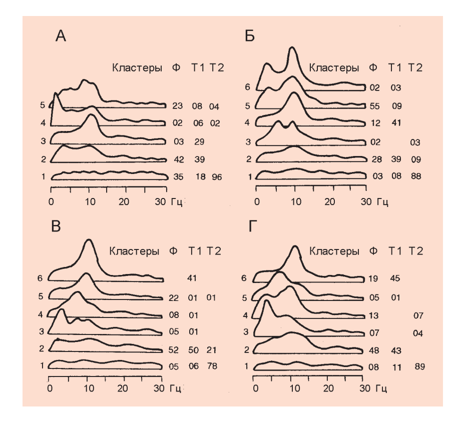


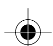
Рис. 8.4. Влияние диазепама (0,125 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.1. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата. После введения препарата: *Т1* = 40 мин и *Т2* = 140 мин

Проведенный фарм-ЭЭГ анализ динамических спектров выявил ряд особенностей в реорганизации биоэлектрической активности моз-

га кошки, зависящих от дозы и времени с момента введения диазепама. После введения диазепама в дозе 0,25 мг/кг с высокой степенью вероятности присутствовали сегменты ЭЭГ с пиками спектральной мощности в диапазоне 1-4 и 9-12 Гц. При снижении дозы до 0,125 мг/кг повышалась вероятность появления сегментов ЭЭГ с пиком спектральной мощности только в диапазоне 9-12 Гц. Введение диазепама сопровождалось повышением частотных составляющих в диапазоне 17-32 Гц в первые 50-60 мин после введения препарата в указанных дозах. Через 100-120 мин после введения диазепама в дозе 0,125 мг/кг в динамической структуре фарм-ЭЭГ начинали преобладать сегменты ЭЭГ с низкоамплитудной десинхронизированной активностью.

NB! Использование динамических спектров и кластеризации ЭЭГ при применении анксиолитиков позволит с бóльшим пониманием воздействовать на те или иные «дороги страха», быстрее и эффективнее избавляя пациентов от мучительных фобий.

Известно, что выбор правильной и наиболее полезной фармакотерапии для пациента с конкретным набором проблем часто бывает трудным и обескураживающим делом, но фарм-ЭЭГ их разрешает.




Фарм-ЭЭГ фенибута. Влияние фенибута (β-фенил-γ-аминомасляная кислота) на характер ЭЭГ в подкорковых и неокортикальных структурах мозга кошки исследовано при дозах 10 и 50 мг/кг. ЭЭГ регистрировали в: *А* – прореальной извилине; *Б* – соматосенсорной коре; *В* – дорсальном отделе гиппокампа; *Г* – базолатеральных отделах миндалевидного комплекса (рис. 8.5). По результатам динамического спектрального анализа, в развитии ЭЭГ-эффектов фенибута было выделено два периода (или фазы) действия: *T1* – активация ЭЭГ; *T2* – синхронизация ЭЭГ, характеризующаяся усилением мощности спектральных составляющих в диапазоне 1-15 Гц (рис. 8.5 и 8.6, *T1, T2*). Длительность *T1* зависела от дозы препарата и зоны регистрации ЭЭГ. Период активации ЭЭГ имел выраженный характер в неокортикальных структурах (рис. 8.5, *T1, А, Б*). После введения фенибута в дозе 10 мг/кг по результатам процедуры кластеризации в прореальной извилине наблюдалось увеличение вероятности (до 0,65) появления отрезков ЭЭГ с амплитудно-частотными характеристиками, близкими к таковым реакции активации ЭЭГ и описываемыми кластером *А1*. Параллельно снижалась вероятность появления сегментов, относимых к кластеру *А2* (рис. 8.6, *А, T1*). Близкие по своему характеру и направленности изменения обнаружены и на ЭЭГ соматосенсорных отделов неокортекса, где реципрокно менялась вероятность появления для кластеров *Б1* и *Б2*. Амплитудно-частот-

ные характеристики сегментов ЭЭГ, описываемых кластерами *Б1* и *Б2*, соответствовали кластерам *А1* и *А2* (рис. 8.6, *Т1, А, Б*).

Несколько иной характер имели изменения на ЭЭГ, регистрируемой в дорсальном отделе гиппокампа. В первом после введения препарата периоде действия наблюдалось увеличение до 0,28 вероятности появления ЭЭГ-сегментов с амплитудно-частотными характеристиками, описываемыми кластером *В1* (рис. 8.6, *В, Т1*). На спектрах мощности этих участков ЭЭГ наряду со значительным снижением мощности в диапазоне 5-17 Гц увеличивалась мощность спектральных составляющих в диапазоне 1-3 Гц. Отмечалось относительное повышение вклада в общую спектральную картину активности в диапазоне 14-20 Гц. Снижалась вероятность появления сегментов, относимых к кластеру *В2*, с 0,82 в периоде *Ф* (то есть до введения препарата) до 0,65 в период *Т1*. Следует отметить общность амплитудно-частотных характеристик этого кластера и кластеров *А2* и *Б2* (рис. 8.6, *А*, *Б*, *В*).

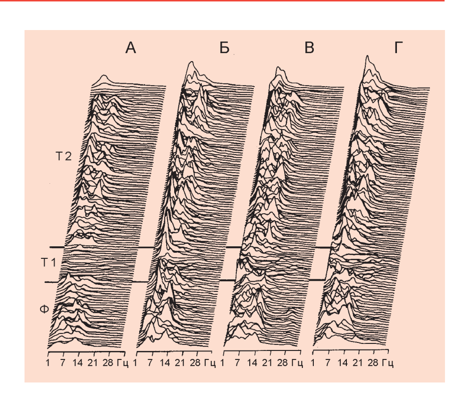
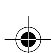


Рис. 8.5. Влияние фенибута (10 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.1. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин); *Т1* = 70 мин и *Т2* = 110 мин после введения препарата




Основные изменения на ЭЭГ, отводимой от базолатеральных отделов миндалевидного комплекса, сводились к появлению сегментов ЭЭГ, отнесенных к кластеру *Г1* (вероятность появления 0,15) и имеющих амплитудно-частотные характеристики, аналогичные кластеру *В1*. Реорганизация структуры происходила за счет снижения вероятности появления для кластеров *Г2* и *Г3* (рис. 8.6, *Т1*, *В*, *Г*).

Второй период действия фенибута (доза 10 мг/кг) развивал-

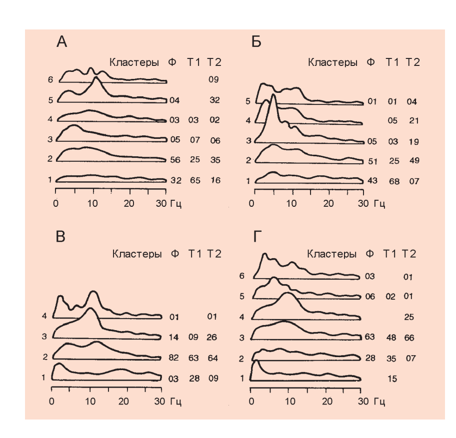


Рис. 8.6. Влияние фенибута (10 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.1. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера на *Т1* – в течение 70 мин сразу после введения препарата; *Т2* = 100 мин после введения препарата

ся спустя 60 мин после введения. Специфика изменений на ЭЭГ всех изучаемых мозговых образований заключалась в повышении амплитуды и синхронности биоэлектрических колебаний. Отмечалось увеличение вклада в общую спектральную картину колебаний в диапазоне 9-12 и 3-6 Гц (рис. 8.5, *Т2*, *А*, *Б*, *В*, *Г*).

Основная перестройка кластерной структуры ЭЭГ в прореальной извилине в период *Т2* заключалась в появлении сегментов биоэлектрической активности, относимых к кластеру *А5*, с вероятностью появления 0,32. Увеличивалась вероятность появления сегментов ЭЭГ, относимых к кластеру *А2.* Значительно снижалась вероятность появления сегментов ЭЭГ, описываемых кластером *А1* (рис. 8.6, *Т2*, *А*).

Подобная направленность изменений на ЭЭГ наблюдалась и в соматосенсорных отделах неокортекса. До 0,59 возрастала вероятность появления сегментов ЭЭГ, относимых к кластеру *Б2*, и соответственно уменьшалась вероятность появления сегментов из кластера *Б1.* Отличительной особенностью изменений в соматосенсорной коре было появление сегментов ЭЭГ, отнесенных к кластеру *Б3*, с вероятностью появления 0,19. Амплитудно-частотные спектры этих сегментов имели пик спектральной мощности в диапазоне 5-8 Гц. До 0,21 возрастала вероятность появления для кластера *Б4* (рис. 8.6, *Т2*, *Б*). В дорсальном отделе гиппокампа во второй фазе действия наблюдалось увеличение до 0,26 вероятности появления сегментов, относимых к кластеру *В3.* На амплитудно-частотных спектрах этих сегментов было характерным наличие пика в диапазоне 9-12 Гц. В этой фазе снижалась (до 0,09) вероятность появления сегментов ЭЭГ, соответствующих кластеру *В1* (рис. 8.6, *Т2*, *В*). На ЭЭГ базолатерального отдела миндалевидного комплекса наблюдалось увеличение до 0,25 вероятности появления сегментов биоэлектрической активности с пиком спектральной мощности в диапазоне 9-12 Гц (рис. 8.6, *Т2*, *Г*).




Анализ кластерной структуры ЭЭГ после введения фенибута в дозе 50 мг/кг в отведениях от прореальной извилины, соматосенсорного отдела неокортекса, дорсального отдела гиппокампа и базолатеральных отделов миндалевидного комплекса не выявил существенного дозозависимого влияния на качественные и количественные показатели кластерной структуры ЭЭГ в периоде активации (рис. 8.7, *Т1*, *А*, *Б*, *В*, *Г*). Изменения на динамических спектрах мощности во второй фазе (30-40 мин после введения препарата) характеризовались увеличением общей спектральной мощности без принципиальных отличий от амплитудно-частотных характеристик кластерной структуры ЭЭГ, наблюдаемой после введения фенибута в дозе 10 мг/кг (рис. 8.7, *Т2*, *А*, *Б*, *В*, *Г*).

Обобщая результаты исследования действия фенибута, можно выделить:

- ✓ наличие двух временных периодов в развитии ЭЭГ-эффектов фенибута, первый период (*Т1*) характеризовался активацией, а второй (*Т2*) – синхронизацией ЭЭГ;
- ✓ во втором периоде в динамической структуре ЭЭГ преобладали сегменты с пиками спектральной мощности в диапазонах 3-6 и 9-12 Гц;
- ✓ длительность первого периода, активации ЭЭГ, зависела от дозы фенибута – с увеличением дозы этот период сокращался.

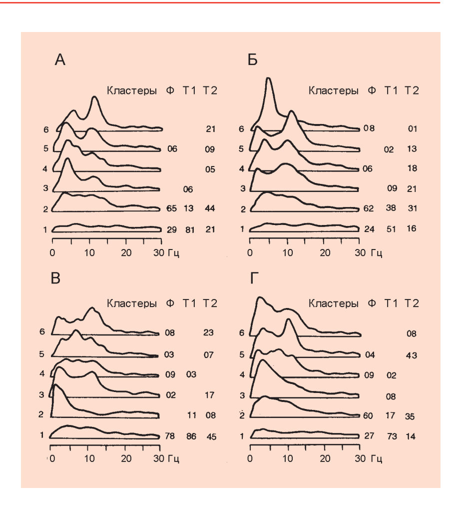
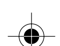


Рис. 8.7. Влияние фенибута (50 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.1. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата; *Т1* = 40 мин и *Т2* = 140 мин после введения препарата




Существенным моментом формирования ЭЭГ-реакций после введения диазепама и фенибута в исследованных дозах является включение в структуру ЭЭГ *квазистационарных сегментов* с ритмической активностью в диапазоне 9-12 Гц, что соответствует α-ритму у человека и α-подобной активности у животных. Увеличение в прореальной извилине доли сегментов ЭЭГ с пиком спектральной мощности в диапазоне 9-12 Гц, наблюдавшееся в наших исследованиях после введения фенибута и диазепама, в определенной степени сближает оба препарата, по крайней мере, в их влиянии на элементы структуры ЭЭГ, с хорошим уровнем нейровизуализации.

Фарм-ЭЭГ антипсихотических средств

Психическое заболевание, характеризующееся глубоким нарушением когниции и эмоций, поражением основных процессов речи, мышления, перцепции, чувств и ощущение собственного «*Я*», диагностируется как шизофрения. В ряду применяемых лекарственных средств особое место занимают нейролептики. Они в той или иной степени влияют на такие проявления болезни, как галлюцинации, бред, дезорганизованная речь, кататоническое поведение, на «сглаженные» эмоции, алогию и абулию. Фармакотерапия при этом заболевании,

являясь жизненно важной, зачастую вызывает острые дистонии, паркинсонизм и дискинезии. Нейролептические препараты были первыми современными психотропными средствами, вошедшими в арсенал медикаментозной терапии психических заболеваний.

NB! Поиск новых препаратов требует не только углубления представлений о молекулярных механизмах действия нейролептиков, но и разработки методических приемов и моделей, позволяющих оценивать их влияния, общности и различия в действии на уровне микросистем мозга.

Влияние нейролептиков на динамическую структуру *фарм-ЭЭГ* мы изучали на примере галоперидола, одного из типичных препаратов бутирофенонового ряда и эглонила, представителя атипичных нейролептиков, в меньшей степени дающего нежелательную экстрапирамидную симптоматику.




Галоперидол применяли в дозах 0,5 и 2 мг/кг. Препарат вводили внутримышечно. Результаты динамического спектрального анализа представлены на рис. 8.8. Изучали биоэлектрическую активность, регистрируемую в прореальной извилине (*А*), дорсальном отделе гиппокампа (*Б*), медиодорсальном ядре таламуса (*В*) и головке хвостатого ядра (*Г*). Анализ графиков динамических спектров мощности ЭЭГ позволил выделить два периода в развитии эффекта действия галоперидола: первый период, характеризующийся увеличением мощности в низкочастотной части спектра и монотонной структурой, и второй - близкий по характеру структуры ЭЭГ к исходному состоянию (рис. 8.8, *Т1*, *Т2*, *А*, *Б*, *В*, *Г*). Результаты кластеризации динамических спектров мощности ЭЭГ представлены на рис. 8.9. В первом периоде действия (130 мин) основные изменения динамической структуры ЭЭГ, регистрируемой в прореальной извилине, сводились к увеличению вероятности появления (0,69) квазистационарных сегментов ЭЭГ, относимых к кластеру *А4*, содержащему сегменты ЭЭГ с пиком спектральной мощности в диапазоне 3-6 Гц (рис. 8.9, *Т1*, *А4*). Сегменты ЭЭГ, относящиеся к другим кластерам, имели значительно более низкую вероятность проявления.

Подобного рода изменения в динамической структуре ЭЭГ наблюдались на ЭЭГ, регистрируемой в хвостатом ядре (рис. 8.9, *В*, *Т1*). Более чем в 2 раза по сравнению с фоном увеличивалась (с 0,21 до 0,57) вероятность появления квазистационарных сегментов ЭЭГ, относимых к кластеру *В3*. Спектры мощности сегментов ЭЭГ из кластера *В3* имели пик спектральных составляющих в диапазоне 3-6 Гц. Изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ, регистрируемой в гиппокампе, заключались в увеличении вероятности появления сег-

ментов ЭЭГ с основным ритмом в диапазоне 1-4 Гц и сегментов с пиками спектральных составляющих в диапазонах 3-6 и 9-12 Гц (рис. 8.9, *Т1*, *Б3*, *Б4*). При этом снижалась вероятность появления сегментов ЭЭГ со стохастической низкоамплитудной активностью (кластер *Б1*) и сегментов ЭЭГ из кластера *Б2.* На ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса в первой фазе действия препарата преобладали сегменты кластеров *Г3* и *Г4* (вероятность появления соответственно 0,38 и 0,32) с высокими значениями спектральных составляющих в диапазоне 1-4 Гц) за счет вытеснения сегментов кластеров *Г1* и *Г2* (рис. 8.9, *Т1*, *Г*).

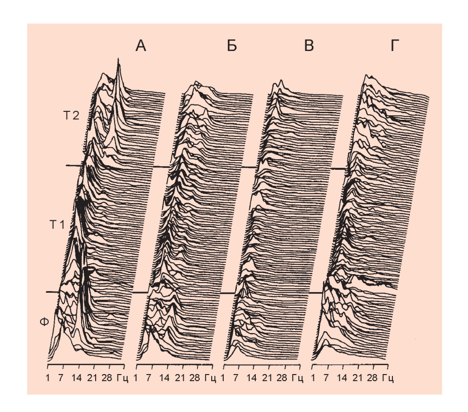
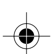


Рис. 8.8. Влияние галоперидола (2 мг/кг) на динамические спектры мощности фармако-ЭЭГ. *А* – прореальная извилина; *Б* – дорсальный отдел гиппокампа; *В* – головка хвостатого ядра; *Г* – медиодорсальное ядро таламуса. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин). После введения препарата: *Т1* = 130 мин и *Т2* = 50 мин





Во втором периоде действия в прореальной извилине и дорсальном отделе гиппокампа направленность изменений в динамической структуре фарм-ЭЭГ можно охарактеризовать как некоторый возврат к исходному состоянию, однако основную структуру фарм-ЭЭГ составляли сегменты с высокими значениями спектральных составляющих в диапазоне 1-17 Гц (рис. 8.9, *Т2*, *А2*, *А3*, *А4*, *Б2*, *Б3*, *Б4*). В динамической структуре фарм-ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса доминировали сегменты, отнесенные к кластерам *Г3* и *Г4*, за счет снижения вероятностей появления всех других кластеров. Динамическая структура фарм-ЭЭГ хвостатого ядра существенно не изменялась по сравнению с таковой в первом периоде действия препарата (рис. 8.9, *Т2*, *В*).

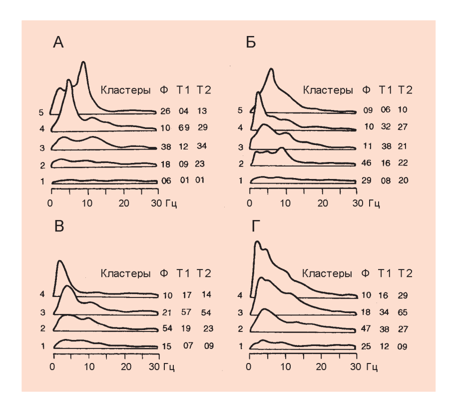
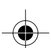


Рис. 8.9. Влияние галоперидола (2 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.8. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата. После введения препарата: *Т1* = 130 мин и *Т2* = 50 мин

После введения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг развитие эффекта действия препарата наступило спустя 5-10 мин. По характеру изменений амплитудно-частотных параметров ЭЭГ, отраженных в динамических спектрах мощности, было выделено два периода действия. Длительность периода *T1* составляла примерно 40 мин, а *T2* – 140 мин. В первом периоде действия в основе изменений динамической структуры фарм-ЭЭГ, регистрируемой в прореальной извилине, лежало увеличение вероятности появления (0,15) квазистационарных сегментов, относимых к кластеру *A4* (рис. 8.10, *T1*, *A*). Амплитудно-частотные спектры этих участков ЭЭГ характеризовались наличием двух пиков мощности в диапазонах 3-4 и 9-12 Гц. При этом наиболее выраженным был пик в диапазоне 9-12 Гц, наряду с ростом вероятности появления сегментов, включенных в кластер *A2* (рис. 8.10, *T1*, *A2*).





Основные изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ, регистрируемой в дорсальном отделе гиппокампа, имели сходный характер и заключались в появлении сегментов ЭЭГ, относимых к кластерам *Б3* и *Б4*. Амплитудно-частотные характеристики сегментов ЭЭГ, относимых к кластеру *Б3*, имели два пика спектральных составляющих – в диапазонах 4-6 и 9-12 Гц (рис. 8.10, *T1*, *Б*). Параметры спектров мощности фарм-ЭЭГ-сегментов кластера *Б4* отличались более высокой мощностью спектральных составляющих в диапазоне 4-6 Гц (по сравнению с таковыми в диапазоне 9-12 Гц) (рис. 8.10, *T1*, *Б3*, *Б4*). Наблюдалось также снижение вероятности появления сегментов, относимых к кластерам *Б1* и *Б2*. Качественных изменений в динамической структуре фарм-ЭЭГ головки хвостатого ядра в периоде *T1* не наблюдались. Менялись только количественные соотношения вероятностей появления сегментов ЭЭГ, относимых к кластерам *В2* и *В3* (рис. 8.10, *T1*, *В*). На ЭЭГ, регистрируемой в медиодорсальном ядре таламуса, наблюдались увеличение вклада в общую динамическую структуру фарм-ЭЭГ-сегментов, имеющих пик спектральной мощности в диапазоне 1-2 Гц, и уменьшение вероятности появления сегментов ЭЭГ из кластера *Г2* (рис. 8.10, *T1*, *Г2*,

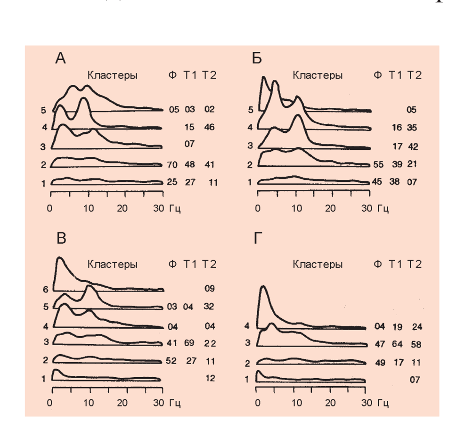
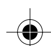


Рис. 8.10. Влияние галоперидола (0,5 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.8. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера за 60 мин до введения препарата. После введения препарата: *T1* = 130 мин и *T2* = 50 мин

Г4). Изменения ЭЭГ после введения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг во всех исследованных мозговых структурах сопровождались снижением вероятности появления сегментов с низкоамплитудной стохастической активностью (рис. 8.10, *Т1*, *А1*, *Б1*, *В2*, *Г2*).

Во втором периоде действия *Т2* наблюдалось углубление процессов реорганизации динамической структуры фарм-ЭЭГ. В структуре ЭЭГ прореальной извилины вероятность появления сегментов из кластера *А4* увеличивалась до 0,46 (рис. 8.10, *Т2*, *А*). В дорсальном отделе гиппокампа наблюдалось возрастание вклада сегментов, относимых к кластерам *Б3* и *Б4*, вероятности их появления составляли соответственно 0,42 и 0,35 (рис. 8.10, *Т2*, *Б*). В этом периоде изменения структуры ЭЭГ после введения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг в большей степени затрагивали и ЭЭГ хвостатого ядра. Происходило увеличение до 0,32 вероятности появления сегментов с пиком спектральной мощности в диапазоне 3-5 Гц и с более выраженным пиком в диапазоне 9-12 Гц (рис. 8.10, *Т2*, *В5*).




Изменения в динамической структуре ЭЭГ после введения галоперидола в примененных нами дозах проявлялось в следующем. *Во-первых*, введение галоперидола в дозе 0,5 мг/кг вызывало появление в структуре ЭЭГ прореальной извилины, гиппокампа и хвостатого ядра *квазистационарных сегментов*, имеющих на спектрах мощности пики в диапазонах 3-6 и 9-12 Гц. *Во-вторых*, с увеличением дозы препарата до 2 мг/кг возрастала вероятность появления сегментов ЭЭГ с пиками спектральной плоскости в диапазонах 1-4 и 3-6 Гц. *В-третьих*, для действия галоперидола было характерно также снижение вероятности появления сегментов ЭЭГ со стохастической низкой амплитудой.

NB! Перестройка динамической структуры ЭЭГ, развивающаяся после введения нейролептиков, в первую очередь захватывала неокортикальные структуры и гиппокамп, а затем распространялась на подкорковые образования, в том числе и хвостатое ядро.

Эглонил применяли в дозе 30 мг/кг. Препарат вводили внутримышечно. Результаты динамического спектрального анализа действия эглонила представлены на рис. 8.11. Предварительная визуальная оценка динамических спектров позволяет, во-первых, выделить периодичность в развитии центральных эффектов препарата, во-вторых, установить качественные различия ЭЭГ-эффектов в отдельных исследуемых структурах мозга (отведенных ЭЭГ). В периоде *Т1* наиболее выраженные изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ наблюдались в отведении от прореальной извилины и заключались в увеличении вклада спектральных составляющих в диапазоне 1-15 Гц. Значительный вклад в формирование *структуры ЭЭГ* вносили *квазистационарные* ЭЭГ-сегмен-

ты, вошедшие в кластеры *А3*, *А4* и *А5* (рис. 8.12, *Т1*, *А*). В первую очередь это сегменты, принадлежащие к кластерам *А3* и *А5*, с вероятностью проявления соответственно 0,27 и 0,21. Увеличение вклада этих сегментов происходило за счет снижения количества сегментов *А2* и в меньшей степени *А1.* Амплитудно-частотные спектры сегментов ЭЭГ из кластеров *А3* и *А5* имели пик мощности в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц. Поводом отнесения их в разные кластеры были различные значения спектральной мощности в диапазоне 9-12 Гц.

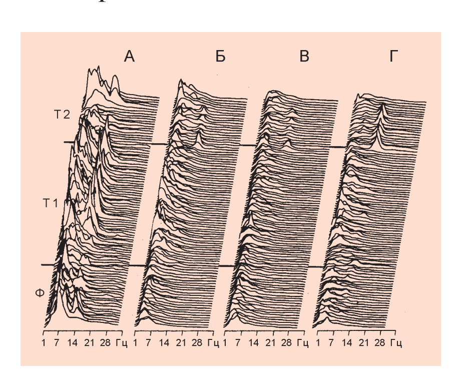
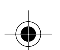


Рис. 8.11. Влияние эглонила (30 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.8. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин). После введения препарата: *Т1* = 140 мин и *Т2* = 70 мин





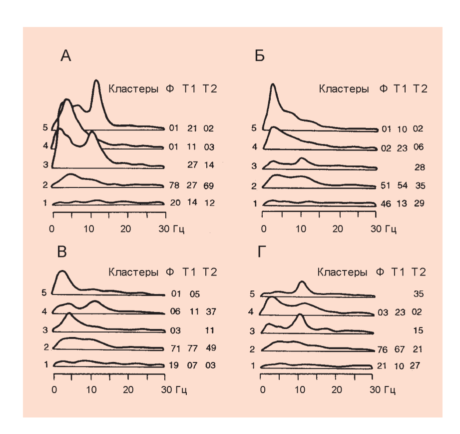


Рис. 8.12. Влияние эглонила (30 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.8. *Ф* (фон) – вероятность появления кластеров до введения препарата (60 мин). После введения препарата: *Т1* = 140 мин и *Т2* = 70 мин

В первом периоде действия с относительно высокой степенью вероятности, по сравнению с исходными значениями (от 0,1 до 0,11), присутствовали ЭЭГ-сегменты, имеющие пик спектральной мощности в диапазоне 3-6 Гц (рис. 8.12, *Т1*, *А4*). Во втором периоде в динамической структуре фарм-ЭЭГ в прореальной извилине имелась тенденция возврата к исходному состоянию (рис. 8.13, *Т2*, *А*). Отличительный характер имели изменения структуры ЭЭГ, регистрируемой в дорсальном отделе гиппокампа. В периоде *Т1* отмечалось увеличение вероятности появления ЭЭГ-сегментов, принадлежащих к кластерам *Б4* и *Б5* (соответственно 0,23 и 0,10). Амплитудно-частотные спектры этих сегментов характеризовались ростом спектральной мощности в диапазоне 1-4 Гц. Одновременно снижалась вероятность появления сегментов ЭЭГ кластера (с 0,46 до 0,13) (рис. 8.12, *Т1*, *Б*). В периоде *Т2* с вероятностью 0,28 имелись квазистационарные сегменты ЭЭГ, выделенные в кластер *Б3.* Для этих сегментов характерно

наличие пика спектральных составляющих в диапазоне 10-12 Гц на фоне общего снижения мощности спектров ЭЭГ (рис. 8.12, *Т2*, *Б3*).

Динамическая структура ЭЭГ хвостатого ядра в период *Т1* менялась незначительно. Как и до введения препарата, доминировали квазистационарные сегменты, входящие в кластер *В2* (вероятность появления 0,77). До 0,11 увеличивалась вероятность появления ЭЭГ-сегментов кластера *В4* при снижении вероятности для кластера *В1* (рис. 8.12, *Т1*, *В*). Спектр мощности сегментов ЭЭГ кластера *В4* характеризовался наличием пика спектральных составляющих в диапазоне 10-12 Гц. Более чем в 2 раза снизилась (с 0,19 до 0,7) вероятность появления сегментов кластера *В1*, описывающих участки ЭЭГ с низкоамплитудной стохастической активностью.

Более выраженная перестройка ЭЭГ происходила в периоде *Т2*. Значительный вклад в динамическую структуру фарм-ЭЭГ вносили сегменты, представленные в кластере *В4*, с пиком спектральной мощности в диапазоне 10-12 Гц. Вероятность появления этих сегментов составляла 0,37 (рис. 8.12, *Т2*, *В4*). С вероятностью 0,11 в структуре ЭЭГ, регистрируемой в хвостатом ядре, присутствовали сегменты, выделенные в кластер *В3* (рис. 8.12, *Т2*, *В*). Близкие по своей направленности изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ в периоде *Т1* наблюдались и на ЭЭГ, регистрируемой в медиодорсальном ядре таламуса: увеличение вероятности появления сегментов ЭЭГ из кластера *Г4* до 0,23 и уменьшение количества сегментов с низкоамплитудной стохастической ритмикой (рис. 8.12, *Т1*, *Г1*, *Г4*). В периоде *Т2* на ЭЭГ, регистрируемой в таламусе, преобладали (0,35) ЭЭГ-сегменты, представленные в кластере *Г5* (рис. 8.12, *Т2*, *Г*). Для этих сегментов был характерен спектр с низкими значениями спектральных составляющих и пиком в диапазоне 9-12 Гц. Одновременно с вероятностью 0,15 отмечались ЭЭГ-сегменты, вошедшие в кластер *Г3,* которые в отличие от спектров из кластера *Г5* имели небольшой пик мощности в диапазоне 1-4 Гц (рис. 8.12, *Т2*, *Г*).

Итак, для действия эглонила характерно наличие двух качественно различных периодов действия. Причем основные изменения в динамической структуре в ЭЭГ в первом периоде наблюдались в прореальной извилине и в меньшей степени в гиппокампе. В первом периоде на ЭЭГ прореальной извилины отмечались сегменты с высокими значениями спектральных составляющих и экстремумами в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц, а в дорсальном отделе гиппокампа возрастали спектральные составляющие в диапазоне 1-4 Гц. Во втором периоде действия препарата специфику изменений на ЭЭГ определяли сегменты, имеющие пик мощности в диапазоне 10-12 Гц и ре-

гистрируемые в дорсальном отделе гиппокампа, таламусе и хвостатом ядре.

NB! Сравнением эффектов галоперидола и эглонила установлена «близость» их влияния на динамическую структуру фарм-ЭЭГ *лобных долей*, с увеличением вероятности появления квазистационарных сегментов ЭЭГ, имеющих пики спектральных составляющих в диапазоне 9-12 Гц.

Следует подчеркнуть особенности реакции структур хвостатого ядра. Так, после применения галоперидола (0,5 мг/кг) и эглонила (30 мг/кг) значимые изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ отмечались спустя 100-140 мин. Для действия галоперидола было характерно увеличение вероятности появления сегментов ЭЭГ с активностью в диапазонах 9-12 и 3-6 Гц. Эглонил способствовал появлению сегментов с низкоамплитудным ритмом в диапазоне 10-12 Гц. Таким образом, признаком, объединяющим воздействие галоперидола в дозе 0,5 мг/кг и эглонила в дозе 30 мг/кг, оказалась нейровизуализация сходства ЭЭГ-реакций, регистрируемых не в каудатусе, а в *прореальной извилине,* что эквивалентно их влиянию на любой полюс человека.




Модуляторы настроения и их фарм-ЭЭГ

Расстройства настроения во всем мире находятся в первой десятке причин недееспособности. Это, как правило, серьезные и длительные нарушения в эмоциональной сфере, которые могут простираться от крайней эйфории до тяжелой депрессии. Коморбидность тревожных расстройств нередко связана со злоупотреблением психоактивными веществами. Для депрессии обычно характерны суицидные жесты, попытки и завершенные суициды. Полезность медикаментозных вмешательств при депрессии сделалась очевидной на протяжении последних трех десятков лет.

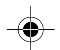
Недавно казалось, что наилучшими средствами являются СИОЗС (*селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*), однако от 30 до 50% пациентов не поддаются такому лечению и их переводят на антидепрессант другого типа. До настоящего времени отсутствуют четкие количественные критерии действия антидепрессантов и подходы к моделированию их эффектов и нейровизуализации. Поиск, разработка и внедрение в клиническую практику новых антидепрессантных препаратов являются огромным полем деятельности для современной экспериментальной и клинической психофармакологии. Необходимы препараты, которые бы выполняли функции *модуляторов настроения*, стабилизирующих колебания между эйфорией и де-

прессией. Расширение спектра методических приемов изучения фарм-ЭЭГ антидепрессантов в едином поле экспериментальной и клинической фармакологии открывает пути для решения задачи и сопоставления результатов.

NB! Использование функционально близких показателей биоэлектрической активности мозга, характеризующих влияние препаратов на ЦНС, применение идентичных методических приемов для оценки фарм-ЭЭГ позволяют проводить сравнительную нейровизуализацию ЭЭГ-эффектов антидепрессантов у животных и человека.

В данном разделе приводятся данные сравнительного изучения особенностей влияния на динамическую структуру ЭЭГ антидепрессантов трициклической структуры – амитриптилина и имипрамина и «селективного» антидепрессанта номифензина.

Изучалось влияние ***имипрамина*** и ***амитриптилина*** на ЭЭГ, регистрируемую в прореальной извилине, медиодорсальном ядре таламуса, дорсальном отделе гиппокампа и базолатеральном отделе миндалевидного комплекса.



После внутримышечного введения имипрамина в дозе 3 мг/кг на ЭЭГ всех исследований структур мозга наблюдалось усиление низкочастотных колебаний с максимумом в диапазоне 1-4 Гц (рис. 8.13). Кластерный анализ влияния имипрамина позволил установить, что в период *T1* увеличивался вклад в динамическую структуру ЭЭГ-сегментов, выделенных в кластеры *А3*, *Б3*, *В3* и *Г5*. Вероятность их появления составляла от 0,34 на ЭЭГ прореальной извилины, до 0,48 на ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса. Амплитудно-частотные спектры этих сегментов ЭЭГ имели пик мощности в диапазоне 1-4 Гц (рис. 8.15, *T1*, *А*, *Б*, *В*, *Г*). Наряду с этим с вероятностью 0,15-0,21 присутствовали сегменты ЭЭГ, отнесенные к кластерам *А4*, *Б4*, *В4* и *Г4*. Для спектров мощности указанных сегментов было характерно наличие двух пиков спектральной плотности в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц. На ЭЭГ прореальной извилины с вероятностью 0,10 определялись квазистационарные сегменты ЭЭГ, имеющие на спектрах один пик спектральной мощности в диапазоне 9-10 Гц (рис. 8.15, *T1*, *А5*). Во всех исследуемых отведениях реорганизация динамической структуры ЭЭГ происходила за счет вытеснения сегментов ЭЭГ, относимых к кластерам с номерами 1 и 2 (рис. 8.13, *T1*, *А*, *Б*, *В*, *Г*).

Во втором периоде *T2*, развивающемся спустя 110±15 мин после введения препарата, наблюдалась обратная перестройка динамической структуры ЭЭГ, направленная к исходным значениям. Вместе с тем на ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса с вероятностью 0,19 присутствовали сегменты ЭЭГ с пиком спектральной мощности в диапа-



зоне 1-2 Гц (рис. 8.14, *Т2*, *Г6*). Высокие значения вероятности имели сегменты ЭЭГ с дорсального отдела гиппокампа, отнесенные к кластерам *Б3* и *Б4* (рис. 8.14, *Т2*, *Б*).

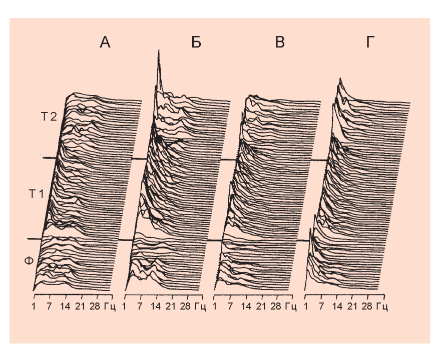


Рис. 8.13. Влияние имипрамина (3 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. *А* – прореальная извилина; *Б* – дорсальный отдел гиппокампа; *В* – базолатеральные отделы миндалевидного комплекса; *Г* – медиодорсальное ядро таламуса. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин). После введения препарата: *Т1* = 100 мин и *Т2* = 80 мин

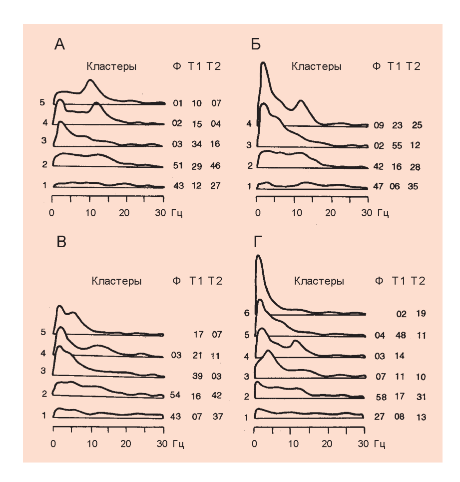
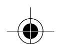


Рис. 8.14. Влияние имипрамина (3 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.13. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата. После введения препарата: *Т1* = 100 мин и *Т2* = 80 мин

После введения амитриптилина в дозе 0,5 мг/кг внутримышечно отмечалось общее повышение мощности спектральных составляющих в диапазоне 1-18 Гц. В прореальной извилине *А* и медиодорсальном ядре таламуса *Г* на спектрах ЭЭГ присутствовали пики спектральной мощности в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц (рис. 8.15, *А*, *Г*). Кластерный анализ спектров мощности позволил выявить в периодах *Т1* и *Т2* 4-5 спектральных образов, описывающих состояние системы ЭЭГ. В прореальной извилине в период *Т1* реорганизация динамической структуры ЭЭГ происходила за счет увеличения вероятности появления сегментов ЭЭГ, относящихся к кластеру *А4*, на спектрах мощности которых доминировали частоты в диапазоне 1-4 Гц, составляла 0,18. Кластер *А5*, имеющий небольшую вероятность появления, равную 0,10, и описываемый спектрами с бимодальной амплитудно-частотной характеристикой, являлся переходным между образами из кластеров *А3* и *А4* (рис. 8.15, *Т1*, *А3*, *А4*, *А5*).

Изменения кластерной структуры ЭЭГ дорсального отдела гиппокампа сопровождались появлением сегментов ЭЭГ, описываемых кластерами *Б3* и *Б4*, с вероятностью появления соответственно 0,27 и 0,16. Перестройка




кластерной структуры происходила за счет снижения вероятностей появления кластеров *Б1* и *Б2* (рис. 8.15, *Т1*, *Б*). Спектры мощности кластера *Б3* имели пик в диапазоне 9-12 Гц, а кластера *Б4* – два пика мощности в диапазонах 1-4 и 9-12 Гц. Реорганизация динамической структуры ЭЭГ, отводимой от миндалевидного комплекса, заключалась в появлении сегментов ЭЭГ, описанных кластерами *В3* и *В4* (рис. 8.15, *Т1*, *В*). Они имели близкие качественные и количественные характеристики с кластерами *Б3* и *Б4.* Для ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса характерные изменения в периоде *Т1* (рис. 8.15, *Т1*, *Г*) сводились к увеличению вероятности появления (0,47) сегментов биоэлектрической активности из кластера *Г3.* Спектры мощности ЭЭГ в этом кластере имели два пика в диапазонах 9-12 и 1-4 Гц.

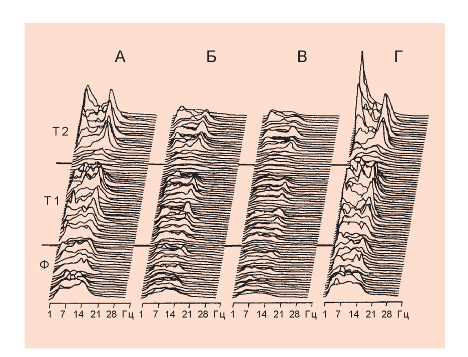
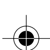


Рис. 8.15. Влияние амитриптилина (0,5 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.13. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата 60 мин; *Т1* – анализ ЭЭГ в течение 130 мин сразу после введения препарата, *Т2* = 50 мин





В периоде *Т2* регистрировались характерные сегменты ЭЭГ, включенные в кластер *Г4* и имеющие выраженный пик спектральных составляющих в диапазоне 1-4 Гц. Вероятность появления указанных сегментов составляла 0,17 (рис. 8.15, *Т2*, *Г4*). В остальных отведениях, преимущественно в проореальной извилине и дорсальном отделе гиппокампа происходило снижение вероятности появления сегментов ЭЭГ с низкочастотной активностью в диапазоне 1-4 Гц (рис. 8.15, *Т2*, *А4*, *А5*, *Б4*).

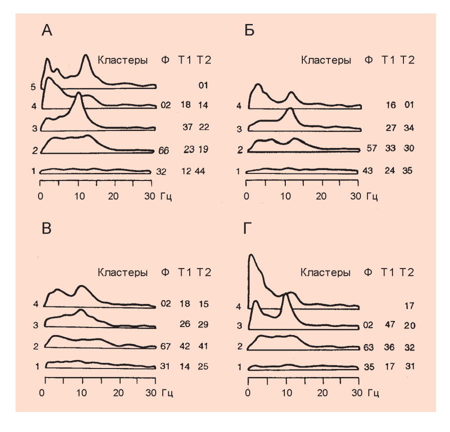


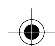
Рис. 8.16. Влияние амитриптилина (0,5 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что на рис. 8.13. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата; *Т1* = 10 мин и *Т2* = 50 мин после введения препарата

Оценивая результаты динамического спектрального анализа (рис. 8.16), можно выделить изменения амплитудно-частотных па-

раметров ЭЭГ: быстрое развитие эффекта спустя 5-10 мин после введения; значительное снижение мощности спектральных составляющих; наличие на ЭЭГ, регистрируемой в миндалевидном комплексе, пика центральной мощности в низкочастотном диапазоне; на ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса на спектрах ЭЭГ появлялся пик спектральных составляющих в диапазоне 10-13 Гц.

Особенности влияния трициклических антидепрессантов на динамическую структуру ЭЭГ можно свести к следующим специфическим моментам:

✓ они способствуют повышению спектральной мощности в диапазоне 1-16 Гц;
✓ имипрамин значительно увеличивает вероятность появления квазистационарных сегментов ЭЭГ с пиком спектральной мощности в диапазоне 1-4 Гц;
✓ амитриптилин более достоверно повышает вероятность появления сегментов с пиком в диапазоне 9-12 Гц;
✓ оба препарата способствуют появлению сегментов, имеющих оба пика в указанных диапазонах.




Номифензин (блокатор обратного захвата норадреналина и дофамина) исследован в дозе 1 мг/кг. Препарат вводили внутримышечно. Отведения ЭЭГ осуществлялись от прореальной извилины, медиодорсального ядра таламуса, дорсального отдела гиппокампа и базолатерального отдела миндалевидного комплекса.

Результаты кластерного анализа динамических спектров мощности ЭЭГ после введения номифензина представлены на рис. 8.17 и 8.18. В прореальной извилине в период *T1* наблюдалось значительное увеличение вероятности появления (0,85) сегментов ЭЭГ, отнесенных в кластер *A1* (рис. 8.17, *T1*, *A1*). Амплитудно-частотные характеристики фрагментов ЭЭГ кластера *A1* были характерны для процессов десинхронизации биоэлектрической активности. Одновременно отмечалось некоторое увеличение (0,715) вероятности появления сегментов ЭЭГ, принадлежащих к кластеру *A3* и имеющих пик спектральных составляющих в диапазоне 10-13 Гц (рис. 8.17, *T1*, *A3*). Подобные изменения структуры наблюдались в отведениях ЭЭГ от дорсального отдела гиппокампа и медиодорсального ядра таламуса, то есть значительно увеличивалась вероятность появления сегментов ЭЭГ со стохастической низкоамплитудной активностью за счет уменьшения вероятности и появления сегментов с высокоамплитудной ритмической активностью (рис. 8.17, *T1*, *Б*, *Г*).

В миндалевидном комплексе в период *T1* наблюдалось повышение вероятности появления сегментов ЭЭГ с низкоамплитудной рит-

мической активностью в диапазоне 1-6 Гц (рис. 8.18, *Т1*, *В1*, *В2*). В период *Т2* наиболее существенные изменения структуры ЭЭГ происходили в медиодорсальном ядре таламуса и в меньшей степени в дорсальном отделе гиппокампа. Основные изменения динамической структуры ЭЭГ в этих отведениях происходили за счет увеличения вероятности появления сегментов ЭЭГ из кластеров *Г2* и *Б2*. Спектр мощности этих сегментов имел два пика составляющих в диапазонах 10-13 и 1-4 Гц (рис. 8.18, *Т2*, *Б*, *Г*).

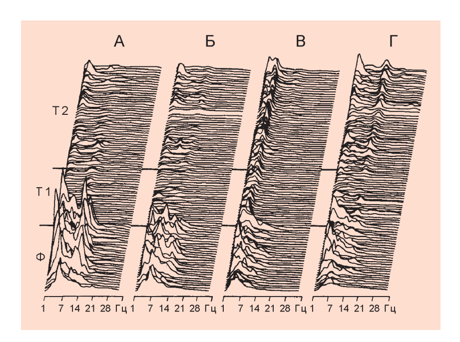
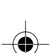
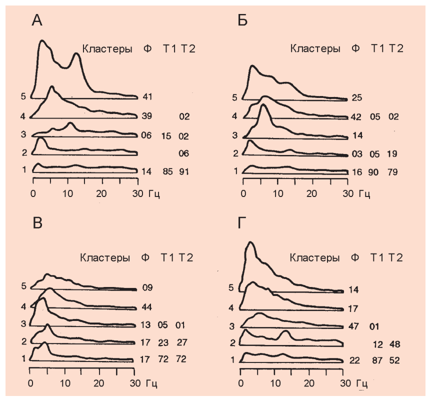


Рис. 8.17. Влияние номифензина (1 мг/кг) на динамические спектры мощности фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.13. *Ф* (фон) – время анализа ЭЭГ до введения препарата (60 мин). После введения препарата: *Т1* = 40 мин и *Т2* = 140 мин

Номифензин вызывал следующие основные изменения в динамической структуре ЭЭГ:



- ✓ значительно снижалась мощность спектральных составляющих в диапазоне 1-21 Гц;
- ✓ увеличивался вклад в структуру ЭЭГ частот в диапазоне 21-32 Гц;
- ✓ на ЭЭГ, регистрируемой в миндалевидном комплексе, появлялся пик спектральной мощности в диапазоне 1-4 Гц;
- ✓ на ЭЭГ медиодорсального ядра таламуса спустя примерно 50 мин после введения препарата появлялся пик спектральных составляющих в диапазоне 10-13 Гц.



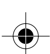


Рис 8.18. Влияние номифензина (1 мг/кг) на кластерную структуру фарм-ЭЭГ. Области мозга те же, что и на рис. 8.13. *Ф* (фон) – вероятность появления каждого кластера в течение 60 мин до введения препарата. После введения препарата: *Т1*=40 мин и *Т2*=140 мин

NB! Полученные характеристики влияния антидепрессантов на ЭЭГ могут быть использованы в качестве опорной информации при нейровизуализации психотропных свойств у соединений, претендующих на включение в группу психотропных средств.

Наши исследования показали, что имипрамин и амитриптилин в указанных выше дозах способствовали повышению спектральной

мощности в диапазоне 1-16 Гц. Однако если имипрамин значительно увеличил вероятность появления *квазистационарных сегментов* ЭЭГ с пиком спектральной мощности в диапазоне 1-4 Гц, то амитриптилин более достоверно повышал вероятность появления сегментов с пиком в диапазоне 9-12 Гц.

Усиление низкочастотного компонента ЭЭГ после острого введения трициклических антидепрессантов выявлено в ряде исследований, посвященных изучению центральных эффектов антидепрессантов [8, 10, 11]. В электрофизиологических исследованиях обнаружено, что серотонинергические нейроны обладают спонтанной биоэлектрической активностью с частотой 0,5-5 имп/с. ЭЭГ-эффекты прекурсоров серотонина близки к спектральной картине, характерной для трициклических антидепрессантов. В процессе формирования структуры ЭЭГ после введения амитриптилина существенное значение имеют сегменты биоэлектрической активности с ритмами в диапазоне 9-12 Гц. В меньшей степени этот феномен наблюдается на ЭЭГ после введения имипрамина. Увеличение экстремума спектральной мощности в соответствующих диапазонах после введения имипрамина отмечалось в исследованиях, выполненных нами на кроликах [8]. Кроме этого, при внутрижелудочковом введении серотонина в некоторых структурах (в частности, в миндалевидном комплексе) начинает регистрироваться активность с частотой около 8-10 Гц.




NB! При исследовании ЭЭГ-эффектов антидепрессантов выявилось увеличение вклада в амплитудно-частотную структуру спонтанной ЭЭГ квазистационарных сегментов высокочастотных составляющих.

Профили Тьюки для имипрамина, выявляя деструкцию α-ритма, в то же время указывают на присутствие как медленных, так и налагающихся на них быстрых волн [8, 12, 13]. Повышение мощности спектральных составляющих в диапазоне выше 20 Гц было обнаружено при исследовании влияния номифензина [8, 13].

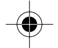
Психоунитропизм в основе фарм-ЭЭГ

Настоящее исследование касается одной из актуальных проблем современной психофармакологии, связанных с анализом *категорий общности* и *различия* в ряду психотропных средств, то есть *концепций психоунитропизма*. В рамках поставленных целей удалось выявить ряд количественных показателей нейровизуализации, характеризующих влияние препаратов основных психотропных групп на функциональное состояние ЦНС [19, 20]. Эти результаты были получены благодаря разработанной компьютерной системе анализа динамической струк-

туры ЭЭГ, адаптированной к условиям психофармакологического эксперимента.

Важным результатом нашей работы явилось установление общности ряда ЭЭГ-феноменов для целой группы препаратов. В структуре ЭЭГ после введения транквилизаторов диазепама (в дозе 0,125 мг/кг) и фенибута (в дозе 10-50 мг/кг) с высокой вероятностью присутствовали *квазистационарные сегменты* ЭЭГ, на спектрах мощности имеющие пик в диапазоне *9-12 Гц*. Эти сегменты наблюдались на ЭЭГ всех исследованных структур мозга. Увеличение вклада в структуру ЭЭГ-сегментов с биоэлектрической активностью в диапазоне 10-12 Гц наблюдалось после введения нейролептиков – галоперидола в дозе 0,5 мг/кг и эглонила в дозе 30 мг/кг. Включение в структуру ЭЭГ квазистационарных сегментов с пиком спектральной мощности в диапазоне 9-12 Гц мы наблюдали и после введения амитриптиллина в дозе 1 мг/кг.

NB! Для препаратов различного химического строения и с различной психотропной активностью в определенном интервале доз путем нейровизуализации выявлена общность их влияния на рост мощности *в диапазоне 9-12 Гц.*

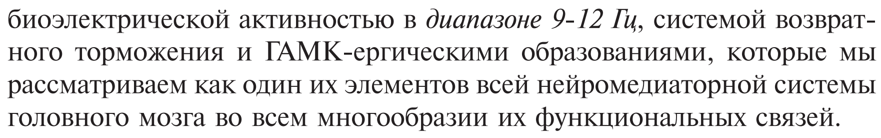


Активно включаясь в деятельность ГАМК-ергической системы, диазепам усиливает тормозные процессы в системе возвратного или регулярного торможения, с увеличением вклада сегментов ЭЭГ в диапазоне 9-12 Гц. Синхронизация в *диапазоне 9-12 Гц* отмечалась преимущественно в структурах, имеющих корковую «экранную» *фарм-ЭЭГ архитектонику* в *прореальной извилине*, соматосенсорных отделах неокортекса, дорсальном отделе гиппокампа. При изучении влияния бензодиазепиновых транквилизаторов на циклы восстановления вызванных потенциалов показано, что диазепам усиливает депрессию тестового ответа в интервале 100-150 мс [8, 13].

Галоперидол в дозах до 0,5 мг/кг способствовал появлению на ЭЭГ ритмической активности в диапазоне 8-12 Гц или α-подобного ритма, что может быть связано с их влиянием и на ГАМК-ергическую медиаторную систему [8].

Наличие в структуре ЭЭГ после введения трициклических антидепрессантов (в первую очередь амитриптилина) активности с частотой основной гармоники 9-12 Гц может свидетельствовать о связи эффектов этих препаратов с ГАМК-ергической системой возвратного торможения.

Анализ литературы, посвященной нейрофизиологической трактовке ритмической активности головного мозга и фармакологическим данным о нейрохимических механизмах действия исследованных препаратов, и собственные данные позволяют предполагать наличие связи между



биоэлектрической активностью в *диапазоне 9-12 Гц*, системой возвратного торможения и ГАМК-ергическими образованиями, которые мы рассматриваем как один их элементов всей нейромедиаторной системы головного мозга во всем многообразии их функциональных связей.

При сравнении результатов анализа ЭЭГ после введения диазепама в дозах 0,125 и 0,25 мг/кг, нами было установлено, что с увеличением дозы в структуре ЭЭГ начинают преобладать квазистационарные сегменты с пиком спектральной мощности в диапазоне 1-4 Гц и увеличивается вклад ритмов в диапазоне 9-12 Гц в общую структуру. Не касаясь внутренних механизмов этого явления, можно предположить, что мы имеем дело с процессом, отражающим возрастание седативного компонента в психофармакологическом спектре действия диазепама. Это соответствует данным, установленным как в эксперименте, так и в клинике. Полученные нами результаты можно рекомендовать для целенаправленного подбора дозы препарата в соответствии с задачами клинической практики, с учетом отличий в ЭЭГ-реакциях у человека и животных.





Как показали приведенные выше данные о влиянии фенибута на ЭЭГ, в развитии эффекта препарата четко прослеживаются две фазы: 1) десинхронизированная низкоамплитудная биоэлектрическая активность и 2) синхронизированная активность в диапазоне 9-12 и 3-6 Гц. Длительность первой фазы действия фенибута зависела от дозы препарата. Так, после введения фенибута в дозе 10 мг/кг длительность фазы активации на ЭЭГ составляла 60 мин, а увеличение дозы до 50 мг/кг вызывало сокращение периода десинхронизации ЭЭГ (или активации ЭЭГ) до 30-40 мин.

Зависимые от дозы ЭЭГ-эффекты наблюдались и при исследовании влияния галоперидола. После введения препарата в дозе 0,5 мг/кг изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ выражались в появлении квазистационарных сегментов с ритмической активностью в диапазонах 9-12 и 3-6 Гц преимущественно в *неокортикальных образованиях* и *гиппокампе*. Увеличение дозы до 2 мг/кг вызывало снятие описанного эффекта и включение в структуру фарм-ЭЭГ сегментов с пиками в диапазонах 3-6 и 1-4 Гц. В этом случае изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ наблюдались для всех исследованных образований мозга. По-видимому, с активацией ГАМК-ергической системы связано и усиление ритмов ЭЭГ преимущественно в *диапазоне 9-12 Гц*. Это в определенной мере сближает ЭЭГ-эффекты галоперидола и транквилизаторов, в первую очередь фенибута.

Признаком, объединяющим воздействие галоперидола (в дозе 0,5 мг/кг) и эглонила (в дозе 30 мг/кг), являлось сходство ЭЭГ-реак-

ций, регистрируемых в прореальной извилине, заключающееся в способности препаратов повышать вероятность появления сегментов с активностью в *диапазоне 9-12 Гц*. Можно предположить, что общность ЭЭГ-эффектов эглонила и галоперидола (в дозе 0,5 мг/кг) обусловлена их влиянием на дофаминовые D_1- и D_2-рецепторы и, как следствие этого, активацией ГАМК-ергической системы.

Феномен усиления ритмов ЭЭГ в диапазонах 1-4 и 3-6 Гц, наблюдаемый при увеличении дозы галоперидола до 2 мг/кг, в большей мере характерен для нейролептических препаратов. Основным дифференциальным критерием при сравнении классических и атипичных нейролептиков является их способность вызывать двигательные расстройства. Поэтому обращает на себя внимание задержка времени наступления ЭЭГ-реакций на введение нейролептиков в хвостатом ядре. Так, изменения в динамической структуре фарм-ЭЭГ фиксируются практически сразу после введения галоперидола в дозе 2 мг/кг, но после введения препарата в дозе 0,5 мг/кг изменения развиваются лишь спустя 40-60 мин. Характер изменений на ЭЭГ был близок к реакциям, наблюдаемым в неокортикальных структурах. Влияние эглонила на биоэлектрическую активность головки хвостатого ядра проявлялось спустя 2 ч после введения и заключалось в возникновении сегментов с низкоамплитудной ритмикой в диапазоне 10-12 Гц при одновременном восстановлении исходной структуры фарм-ЭЭГ в *прореальной извилине,* соответствующий лобному полюсу мозга человека.




NB! Важным аспектом психоунитропизма является ответная реакция, связанная с дозозависимым влиянием на фарм-ЭЭГ всех психотропных препаратов как в кортикальных, так и в глубоких структурах мозга.

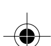
Психотропные средства открыли новую эру в экспериментальной и клинической фармакологии. Хорошо известно, что они вызывают характерные изменения поведения, ЭЭГ, биохимических процессов. На основе этих изменений можно выявить специфические особенности и принадлежность данных соединений к определенной группе. Гораздо меньше внимания уделяется обнаружению тех общих механизмов и закономерностей действия, которые позволяют причислить те или иные вещества к классу психотропных средств, несмотря на то, что наука «вырастает» из установления *тождества* среди *различий*.

Многолетние исследования по скринингу новых психотропных соединений и сопоставление их механизмов действия с таковыми традиционно используемых в клинической практике препаратов постоянно обращали наше внимание на целый ряд общих количественных признаков, которые определяют их принадлежность именно к классу пси-

хотропных средств. Как нам удалось установить, *общие проявления* действия психотропных веществ независимо от их групповой или химической принадлежности являются не просто важной качественной характеристикой, но позволяют сформулировать на этой основе ряд положений в рамках предлагаемой концепции *психоунитропизма* на базе *нейровизуализации* фарм-ЭЭГ.

Теории хаоса и странные аттракторы фарм-ЭЭГ

Из выше сказанного следует, что для представителей основных классов психотропных средств существуют *информативные диапазоны* фарм-ЭЭГ в области 9-12 Гц и *информативные зоны*, находящиеся в лобном полюсе мозга человека, а у животных – в прореальной извилине. Мы попытались выявить некоторые признаки психоунитропизма по фарм-ЭЭГ, воспользовавшись достаточно остроумным подходом [6, 22] к применению нелинейного анализа динамических систем на основе *анализа процесса* как детерминированного хаоса [6, 22, 23, 38] и его нейровизуализации.




NB! Несмотря на отсутствие системы уравнений, моделирующих биоэлектрическую активность мозга, можно моделировать поведение системы по выходным данным ЭЭГ, когда под понятием динамической системы подразумевается информация, необходимая для определения всего будущего поведения системы.

Применение методов *теории детерминированного хаоса* для анализа ЭЭГ обусловлено тем, что мозг как нестатическая система является чувствительным к начальным условиям, а значит, следует выделять такие динамические инварианты системы, как *фрактальная размерность* траектории, совпадающая с *корреляционной размерностью* [14, 16].

Для дальнейших расчетов нами использованы оцифрованные значения ЭЭГ с исходными рядами в 3000 точек. Расчет велся для всех исследованных препаратов, и всех указанных точек мозга. Расчеты выполнены в ВЦ Преображенского научного центра РАРАН на основе специально разработанного там программного продукта, что мы с благодарностью констатируем.

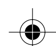
Клинико-экспериментальная часть выполнена на 102 мужчинах-волонтерах в возрасте от 21 до 30 лет, не имевших психических нарушений и органических поражений мозга. Исследовались нейролептики (галоперидол, эглонил), анксиолитики (диазепам, фенибут, грандаксин), антидепрессанты (амитриптилин имипрамин) психостимуляторы (фенамин, сиднокарб) и ноотропы (ноотропил). Все препараты

применялись в дозах, составляющих $^{1}/_{2}$ среднетерапевтических, натощак, за 30 минут до исследования. До проведения психофармакологических исследований испытуемые проходили подготовку по простым психофизиологическим тестам, которые потом использовались при действии препаратов и записи ЭЭГ. Целью этих исследований являлся поиск общих информационных параметров, характерных для психотропных средств разных классов и групп.

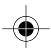
Наряду с простыми монотонными тестами, например, тестом последовательного вычитания из 1000 чисел 3, 4, 6, 7 и т.д., в других задачах испытуемым на мониторе предъявлялись буквы, часть из которых была перевернута (рис. 8.19). При появлении перевернутой на 90° буквы испытуемый должен был нажать на кнопку, вмонтированную в подлокотнике кресла, один раз, а при появлении буквы, перевернутой на 180° – дважды. Оценивались скорость реакции и число ошибок.

К∀ГМ∢ТВЕ∢БВТ⋚КАГТ⊳

Рис. 8.19. Пример рядов букв, предъявляемых испытуемым для оценки скорости реакций и числа ошибок. Буквы появляются на экране по одной



Как и следовало ожидать, у больных скорость реакций была существенно ниже, а число ошибок выше, чем у здоровых.



Нами также была сформулирована цель сопоставления частотно-амплитудных характеристик фарм-ЭЭГ с фазовым портретом системы, которая решалась через функции обобщенных координат и импульсов голономной системы с S степенями свободы:

$$H(q, p, t) = \sum_{i=1}^{s} p_i \dot{q}_i - L\,, \qquad (8.13)$$

где все $\dot{q}_i$ и функция L Лагранжа выражены через обобщенные координаты и импульсы.

Для детермированной системы функции Гамильтона и Лагранжа не зависят явно от времени и $\frac{dH}{dt} = 0$, а значит $H = \text{const}$.

В этом случае по теореме Эйфлера для однородных функций второй степени:

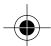
$$H = \sum_{i=1}^{s} \frac{\partial T}{\partial \dot{q}_i} - L = T + U\,. \qquad (8.14)$$

В характеристиках хаотических процессов присутствуют понятия теории сложных систем, позволяющие описать фарм-ЭЭГ как функцию мозга. Однако анализа динамики численного значения одной

переменной недостаточно для характеризации фарм-ЭЭГ-системы. Здесь требуется не одна, а несколько переменных, объединенных в *вектор состояния*, который, принимая значения $q = (q_1, q_2, ..., q_n)$ в каждый момент времени t, соответствовал бы в начальном состоянии системы совокупности значений q_i и p_i для $t = 0$. Проинтегрировав уравнения $\dot{q}_i = \frac{\partial H}{\partial p_i}$ и $\dot{p}_i = \frac{\partial H}{\partial q_i}$ $(i = 1, 2, ..., s)$, можно получить состояние системы фарм-ЭЭГ в произвольный момент времени t, то есть совокупность значений $q_i(t)$ и $p_i(t)$. Поэтому канонические уравнения Гамильтона выражают классический *принцип причинности*.

Множество, в котором находится искомый вектор, называется *фазовым* или *Г-пространством*. Динамика состояния системы описывается этим вектором как функцией времени t: $q = q(t)$ [40].

Совокупность точек, отражающая динамику состояний системы, называют фазовой траекторией. Фазовая траектория равномерно заполняет некоторый объем фазового пространства. S-мерное подпространство обобщенных координат q_i называется конфигурационным пространством. Состояние системы в период времени t изображается точкой в соответствующем этой системе фазовом пространстве (фазовая точка).




NB! Траектория фазовой точки в фазовом пространстве определяет фазовую траекторию или как более образно ее называют – *фазовый портрет системы*.

При детерминированном периодическом процессе фазовая траектория заполнит поверхность тора или какой-либо иной симметричной фигуры [39]. Фазовая траектория не может пересекаться сама с собой, ибо это означало бы неоднозначность решения уравнений Гамильтона.

Анализ нелинейных систем связан с расчетом ее *аттракторов* (to attract – тянуть, притягивать). При любых начальных условиях виртуальные перемещения системы приводят ее в определенную область фазового пространства в соответствии с ее фазовой траекторией. Эту функцию фазовой траектории потому и называют *аттрактором системы*, что все траектории ее состояния стягиваются к ее аттрактору.

Хаотический процесс в пределах аттрактора зависит от начальных условий, но как бы далеки системы не оказались, сходясь, они, в силу гамильтонианы, никогда не пересекутся. Поэтому размерность хаотической системы всегда меньше, чем размерность фазового пространства [41]. Аттракторы имеют целочисленные значения размерностей, а системы с нецелочисленной размерностью называются *фракталами* [43].

Однако существуют системы с детерминированным периодическим процессом, относимые к аттракторам, хотя их размерность целочисленна. Аттракторы хаотических процессов или *странные аттракторы* должны были бы быть отнесены к фракталам, но математически это не доказано.

Поэтому полученные нами данные будем определять как аттракторы, хотя они имеют *дробную размерность*, что с легкой руки Мандельброта предлагается определять как *фракталы*. Распределение мгновенных значений аттрактора при предъявлении испытуемым психофизиологических тестов (рис. 8.20) дает характерную картину в виде ядра и двух ветвей, располагающихся в осях *XYZ*, где *X* отражает квазичастотные диапазоны ЭЭГ. Нетрудно заметить, что основные значения «мощности» аттрактора лежат в диапазоне 6-12 Гц.

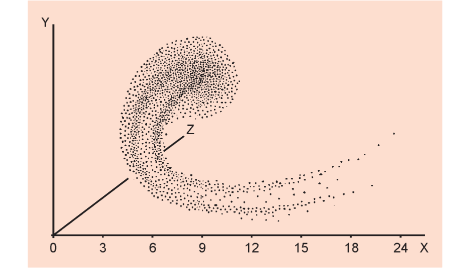
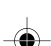


Рис.8.20. Аттракторы, представляющие реакции ЭЭГ в исходном состоянии под воздействием возмущающих факторов и выполнения психофизиологических тестов здоровыми волонтерами. Испытуемые спокойны, глаза закрыты




Мы хотели бы заострить на этом внимание, поскольку известно, что в ЦНС действует *метод аналогии*: чем сильнее воздействие, тем мощнее электрический импульс в нейроне. Например, если человек случайно наступит на гвоздь, то боль будет тем выше, чем сильнее он будет надавливать на гвоздь. В нейроэлектрохимических процессах природа предусмотрела *альтернативный* путь передачи интенсивности сигнала у человека и животных вследствие *изменения его частоты*, а не интенсивности.

NB! Расширение диапазона интенсивности ощущений и предотвращение сбоев в ЦНС достигается более мощными стимулами за счет генерации умеренной мощности сигналов, но с более высокой частотой.

Это в конечном итоге обеспечивает выброс тех или иных трансмиттеров, в пространстве которых действуют психотропные средства.

Несмотря на то, что аттракторы в рядовых ситуациях, для простых динамических систем типа $x_{k+1} + t(x_k)$ $\dot{x} = h(x)$, нередко являются достаточно экзотическими множествами, при анализе эффектов психотропных средств (рис. 8.21 и 8.22) они становятся вполне «добропоря-

дочными». Речь, разумеется, идет не об обычной размерности, а о так называемой размерности по Хаусдорфу, которая определяется покрытием множества A квадратными клетками со стороной ε . Если $N(\varepsilon)$ обозначает минимальное число клеток, необходимых для покрытия A и $N(\varepsilon)$ при $\varepsilon \to 0$ растет пропорционально ε^{-d} , то величина d называется размерностью по Хаусдорфу. Термин *размерность* оправдан хотя бы потому, что для «добропорядочных» множеств величина d равна обычной размерности.

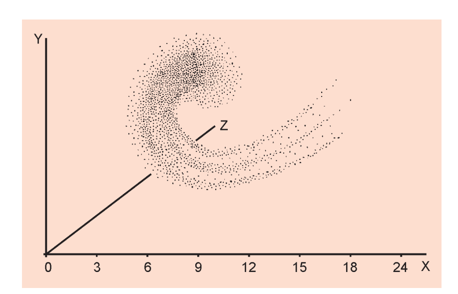


Рис 8.21. Аттракторы фарм-ЭЭГ, отражающие психоактивирующие влияния психотропных средств (психостимуляторы, антидепрессанты, ноотропы, «мягкие» инкапаситанты) при выполнении тестов

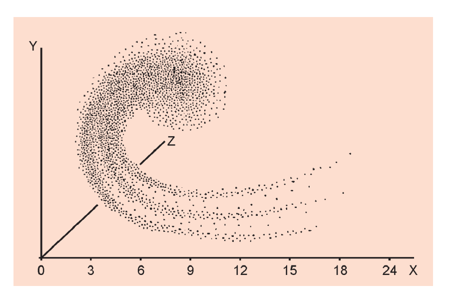


Рис. 8.22. Аттракторы фарм-ЭЭГ, выявляющие психонормализующие и психогармонирующие компоненты действия психотропных средств (анксиолитики, кальмативы, нейролептики) при выполнении тестов

При проведении наших исследований мы ставили задачу персонификации в реакциях на психотропные средства или картирования действия препаратов. Нам удалось показать некие общие закономерности в их действии. Сопоставление аттракторов фарм-ЭЭГ и показателей психофизиологического тестирования позволяет выделить психоактивирующие (рис. 8.21) и психонормализующие, скорее даже психогармонизирующие компоненты препаратов. Если психоактивирующие влияния характеризуются «уплотнением» ядра аттрактора в диапазоне 9-11 Гц, смещением к большим значениям по оси Z и подъемом трех «хвостов» по оси Y (рис. 8.21), то психогармонизирующие проявления сопровождаются значительным расширением ядра преимущественно в низкочастотный диапазон и снижением «хвостов» по оси Y (рис. 8.22).

Интересно, что если для фенамина и сиднокарба было характерно распределение аттрактора преимущественно по психоактивирующему типу, то для других средств характер аттрактора колебался в пределах психогармонизирующего типа с психоактивирующими элементами у анксиолитиков и, как ни странно, в меньшей степени у антидепрес-

сантов. Разумеется, эти исследования и поиски новых моделей ждут своего продолжения.

NB! Необходимы такие методы диагностики и контроля лечения, которые бы учитывали не только химизм и конформации веществ, но и состояние пациента как *личности*, оценивая и, по возможности, измеряя его мысли, желания, мотивации и ситуацию, в которой он находится.

Лекарства изменили в лучшую сторону жизнь миллионов пациентов, но не стали панацеей в психиатрии, особенно при лечении пограничных состояний. Например, нейротрансмиттер дофамин (у шизофреников его уровень необычайно высок) обладает психостимулирующим действием, а вместе с серотонином — существенно улучшает настроение. Нейролептики подавляют, антидепрессанты высвобождают, а анксиолитики модулируют или изменяют эффекты дофамина и иных катехоламинов. Все психотропные средства действуют в едином рецепторном пространстве ацетилхолина, серотонина, ГАМК и т.д., а сами нейротрансмиттеры активно взаимодействуют между собой. Выделить рациональное ядро, характеризующее именно «психотропность» лекарств в клинико-экспериментальном хаосе данных, является малореальной задачей. Поэтому новые математические взгляды, в том числе *теории хаоса* и их современный математический аппарат, дают надежду на прогресс в этом направлении фармакомоделирования.




Пространственные модели фарм-ЭЭГ

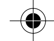
Когда говорят, что человек болен, подразумевают его не «нормальное» состояние и больного следует лечить, чтобы вернуть к норме. Но что означает термин «нормальный»? При соматических заболеваниях еще можно определить границы нормы и их смещения при болезни. Когда же дело касается некоторых психических заболеваний, то для выявления нарушений «нормального» функционирования приходится использовать скорее принятые обществом нормы поведения, чем объективные критерии. Поэтому здесь как нигде необходимы четкие информационные модели, связывающие деятельность мозга, психические функции и социальную сферу человека (см. главу 9).

Для изучения закономерностей переработки информации мозгом применим анализ ЭЭГ человека и животных. Анализ биоэлектрической активности методами теории случайных процессов в настоящее время является уже традиционным. В этом случае ЭЭГ рассматривается как *случайный процесс* до тех пор, пока не удается досконально проследить ее причинную связь и детерминированоость с мозговыми явлениями.

NB! Регистрируемые типы электрической активности мозга указывают на то, что ЭЭГ содержит *периодические, квазипериодические* и *хаотические колебания* с элементами детерминированности.

В наших исследованиях, на фоне выполнения психофизиологических тестов (см. выше) была проведена клинико-инструментальная оценка действия психотропных средств на 23 здоровых испытуемых в возрасте 20-23 лет и 12 больных с ограниченными повреждениями лобных долей (после перенесенных хирургических операций и арахноэнцефалита). Больные находились на стационарном лечении по поводу апатико-абулического и галлюцинаторно-параноидного синдромов. Исследовалось действие классического психостимулятора *фенамина* в дозе 10 мг, ингибитора реаптейка серотонина антидепрессанта *прозака* (флуокситин) в дозе 20 мг, бензодиазепинового транквилизатора *реланиума* (диазепам) в дозе 5 мг, а также «атипичного» нейролептика *эглонила* в дозе 50 мг.

Параллельно осуществлялись записи электроэнцефалограмм человека, которые регистрировались экстракорпорально с лобных областей (поля 10), с лобных сочетательных полей (46), двигательных зон (поля 6), с зон речедвигательного центра Брока (поля 44), с речеслуховых отделов (коней сильвиевой борозды, центр Вернике), с речезрительных отделов и зрительных зон (поля 19). Электроды устанавливались билатерально согласно проекциям цитоархитектонических полей коры. С помощью компьютеризированной системы «Encephalan-131-03» осуществлялся анализ ЭЭГ. Математическая обработка позволила осуществить нейровизуальное моделирование пространственной синхронизации и интрацентральных отношений мозга. Для сглаживания использовались весовые функции Тьюки-Хеннинга и Парзена, причем последняя оказалась предпочтительнее [8, 12]. По данным коспектра находились сглаженная выборочная нормализованная оценка амплитудного спектра:




$$Axy(f) = \sqrt{L^2xy(f) + \bar{B}xy(f)}\ , \tag{8.15}$$

а также сглаженные выборочные нормированные оценки фазового спектра и спектра когерентности:

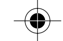
$$K^2xy(f) = \frac{\bar{A}^2xy(f)}{\bar{G}xx(f)\cdot\bar{G}yy(f)}\ . \tag{8.16}$$

Мы исходили из принципа *неопределенности Гейзенберга*, когда при уменьшении размера анализируемого участка возрастает неопределенность в частотной области и с учетом ее *дискретного вейвлет-преобразования* (ДВП). Разработанная в нашем Центре программа позволила

получить *кросскорреляционные вейвлет-коэффициенты* (КВК). Следует подчеркнуть, что этот подход позволяет построить схему разложения сигналов на вейвлет-коэффициенты, которые в зависимости от частоты дискретизации ЭЭГ содержат информацию об определенных диапазонах частот в размерностях классифицируемых ритмов энцефалограммы.

Выбор различных *вейвлет-фильтров* позволяет повысить эффективность анализа и получить информацию о временном положении сигнала. Оперативный и текущий анализ кросскорреляционных вейвлет-коэффициентов осуществлялся на основе ДВП согласно следующему отношению:

$$\rho = \frac{\int_0^T \left[x_{(t)} - \bar{x}\right]\left[y_{(t)} - \bar{y}\right] dt}{\sqrt{\int_0^T \left[x_{(t)} - \bar{x}\right]^2 dt \int_0^T \left[y_{(t)} - \bar{y}\right]^2 dt}} \,. \qquad (8.17)$$




Мы приняли следующую классификацию первичного материала: значения КВК корреляции от 0,8 до 1,0 отражают существование *сильной стохастической связи* между биоэлектрическими процессами, изменения коэффициентов корреляции от 0,5 до 0,8 указывают лишь *на возможность* существования такой связи, значения меньше 0,5 признаны несущественными.

Одним из информативных методов изучения интрацентральных отношений головного мозга человека является определение текущих изменений взаимоспектральных и когерентных функций электрограмм. Изменения в характере дистантной синхронизации биопотенциалов здоровых и больных людей позволяют вскрыть внутреннюю структуру различных функциональных отправлений и некоторых поражений нервной системы. С целью установления соответствий экспериментальных исследований клиническим эффектам психотропных средств нами была поставлена задача определения тесноты стохастической связи между ЭЭГ различных зон коры большого мозга здоровых и больных людей (рис. 8.23).

При выполнении здоровыми испытуемыми математических и образных задач различного характера и степени сложности обнаруживается появление высоких значений КВК (0,82-0,94) между ЭЭГ лобных сочетательных, двигательных зон и центров Брока. При выполнении монотонных арифметических упражнений резко возрастают значения КВК между ЭЭГ, регистрируемыми над центрами Вернике (0,7-0,91), и

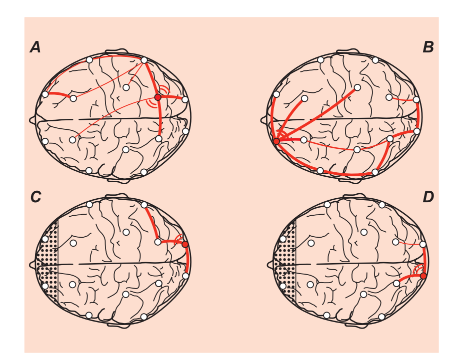
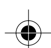
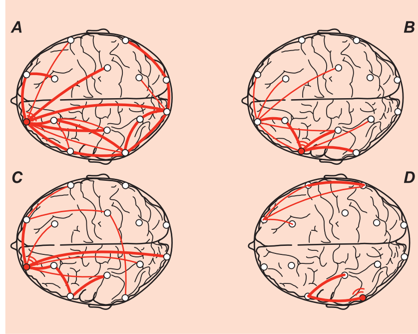


Рис. 8.23. Пример распределения кросс-корреляционных вейвлет-коэффициентов (КВК) ЭЭГ у здоровых испытуемых (A, B) и у больных с атрофией лобных долей (C, D) в исходном состоянии (A, C) и при выполнении операторских функций (B, D) по оценке распределения буквенных символов на экране. – значения КВК от 0,8 до 1,0; значение КВК < 0,8; доминирующая зона мозга, «источник» навязываемых частот или ритмов, – зоны атрофии лобных долей

устанавливаются высокие связи между этими пунктами и моторными зонами, лобными сочетательными полями, зонами Брока. Фенамин резко ослабляет КВК в затылочно-теменных областях и увеличивает число и мощность связей в коре передних отделов мозга, чему соответствует значительное укорочение периода выполнения задания. Эти изменения фенамин вызывал лишь в случае выполнения испытуемыми монотонных длительных задач. При решении сложных задач, требующих использования нетривиальных приемов решения, фенамин также ускорял их решение. Однако в этих случаях обнаруживается повышение КВК между биопотенциалами, регистрируемыми над центрами Венике, отчасти зрительными зонами и разными пунктами переднего мозга. Эглонил затруднял выполнение указанных задач здоровыми испытуемыми, удлиняя время решения и повышая количество ошибок. Этому соответствовало снижение КВК между ЭЭГ, регистрируемыми в области полей 10, 45 и 44.




Изучение действия психотропных средств на здоровых людей, проведенное без использования психологических тестов, позволяет обнаружить способность фенамина повышать корреляцию биопотенциалов между различными пунктами левого полушария (у правшей), симметричными точками лобных и лобных сочетательных областей, зон Брока, а также между теменно-затылочными областями. Прозак слабее фенамина повышал пространственную синхронизацию биопотенциалов в коре здоровых испытуемых. Эглонил снижал КВК между ЭЭГ передних отделов мозга. Сильными оставались лишь связи между ЭЭГ двигательных зон и речедвигательных полей (Брока). В меньшей степени, нежели в лобных долях, эглонил ослаблял КВК электрограмм теменно-затылочных отделов коры. Необходимо подчеркнуть, что подобный характер изменения пространственной синхронизации биопотенциалов при введении психотропных средств обнаруживается как у испытуемых с выраженным α-ритмом, так и при его отсутствии (рис. 8.24).



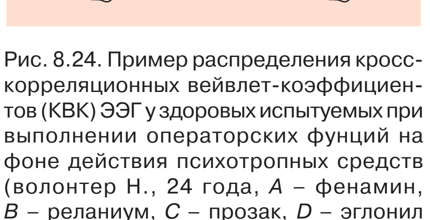


Рис. 8.24. Пример распределения кросс-корреляционных вейвлет-коэффициентов (КВК) ЭЭГ у здоровых испытуемых при выполнении операторских фунций на фоне действия психотропных средств (волонтер Н., 24 года, *A* – фенамин, *B* – реланиум, *C* – прозак, *D* – эглонил (остальные обозначения см. на рис. 8.23)

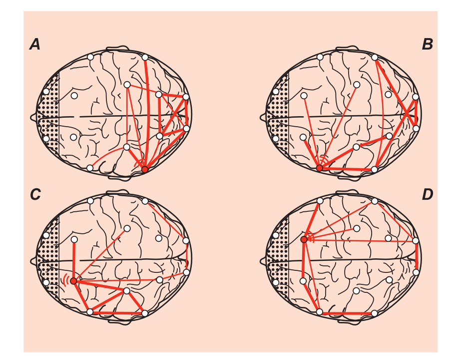
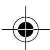


Рис. 8.25. Пример распределения кросс-корреляционных вейвлет-коэффициентов (КВК) ЭЭГ у больных (больная М., 21 год) с атрофией лобных долей в исходном состоянии и при выполнении операторских функций по оценке распределения буквенных символов на экране (обозначения см. на рис. 8.23)





Для выяснения вопроса о правомерности транспонирования результатов, полученных на здоровых людях, в отношении психически больных нами по той же схеме были проведены исследования на больных. Поскольку в системном действии нейролептиков, антидепрессантов и психостимуляторов немалая роль принадлежит их влиянию на лобные отделы коры животных, было интересно проверить их действие на больных с органическими лобными повреждениями. Нами исследованы больные с поствоспалительными изменениями в лобных долях. Верификация осуществлялась с помощью вентрикуло- и пневмогрфии. На рис. 8.25 приведены изменения в КВК в коре больной М. после введения фенамина. Больная М., 21 год, с диагнозом вторичный арахноэнцефалит с лобно-диэнцефальным поражением, апатико-абулическим и галлюцинаторно-параноидным синдромом. Пневмография выявила внутреннюю и наружную гидроцефалию, атрофию лобных долей мозга.

В интактном состоянии для этих больных характерно почти полное отсутствие корреляционных связей ЭЭГ лобных полюсов и других зон коры. Введение фенамина несколько улучшает пространственную синхронизацию в коре передних отделов мозга, повышая связи и с лобными полями. Однако высококоррелирующие участки располагались преимущественно в теменно-затылочных областях. Прозак, в противоположность фенамину, значительно повышал КВК между электрограммами симметричных точек обоих полушарий, в том числе и



между лобными областями. Отмечалось появление высококоррелированных пар ЭГ в передних отделах коры левого полушария.

Своеобразные изменения обнаружены нами после введения эглонила. Он обладает способностью существенно повышать КВК в коре передних отделов головного мозга всех больных с одно- и двусторонними повреждениями лобных долей. Можно предполагать, что эти изменения связаны с активирующим действием эглонила на переднюю группу ядер таламуса, которые, как это нами ранее было показано (рис. 8.25) возбуждаются им.

NB! Полученные при изучении действия психотропных средств на здоровых и больных людей результаты, говорят о важности сопоставления их с исследованиями на животных, необходимыми для поиска оптимальных нейровизуальных биологических моделей психопатологии человека.




Заслуживает внимания обнаруженная нами способность фенамина, ослабляющего связи в теменно-затылочных областях у здоровых испытуемых, значительно повышать их в лобных и прецентральных зонах при решении монотонных арифметических задач, с чем, по-видимому, связано и ускорение их решения. Другим заслуживающим внимания моментом является способность психотропных средств по-разному изменять картину распределения КВК в коре здоровых и больных людей. К нашему удивлению, фенамин, существенно улучшавший эти показатели у здоровых испытуемых, ухудшал их у больных. Диазепам ухудшал их в обеих группах, а прозак, и особенно эглонил, улучшали эти показатели у больных с деформацией лобных долей.

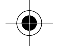
Пространственные модели фарм-ЭЭГ будут играть все более возрастающую роль в познании мозговых функций и их связи с психикой по мере развития математического анализа магнитоэлектрических процессов мозга [42]. Группа ученых из лаборатории нейробиологии Университета штата Висконсин (США) показала, что у страдающих суицидными мыслями людей активна правая часть мозга, а у потенциальных олимпийских чемпионов – левая. Они пытались понять, почему одним людям в жизни везет, а другим нет. При экспериментальном «выключении» левого полушария весь мир для испытуемого окрашивался в черно-серые тона и развивалась *депрессия*. Когда же «отключали» правое полушарие – развивалась *эйфория*.

Дальнейшие исследования показали, что в левом полушарии следовые события памяти относятся к приятному настоящему и будущему, а в правом – к неблагоприятному настоящему и прошлому, поэтому правое «грустит и сожалеет», а левое «надеется и ждет». Рожденные с доминирующим правым полушарием изначальные пессимисты, а с до-

минирующим левым – реалистичные оптимисты. Будем надеяться, что развитие пространственного моделирования ЭЭГ приведет к созданию инновационных *таблеток счастья*, которые будут смещать доминанты в левое полушарие и тем самым переделывать горемык в жизнелюбов.

Большинство научных исследований в области фармакологии обычно сконцентрировано на оценке характеристик действия различных синтетических препаратов на организм. Но оценка воздействия на мозг эндогенных соединений и выявление сходства между реакциями на эндогенные соединения и психотропные вещества приобрели особое значение в связи с тем, что рецепторные и нейрохимические механизмы, которые формировались, а затем использовались в течение миллионов лет эволюции для защиты организма от неблагоприятных воздействий внешней среды, те же самые, что используются организмом и в настоящее время.

NB! Изучая качественные и количественные аспекты влияния психотропных средств, мы на самом деле исследуем эволюционные варианты, адаптацию и нюансы, которые использовались мозгом и развивались так, чтобы организм мог приспособиться и выжить в окружении ксенобиотиков.



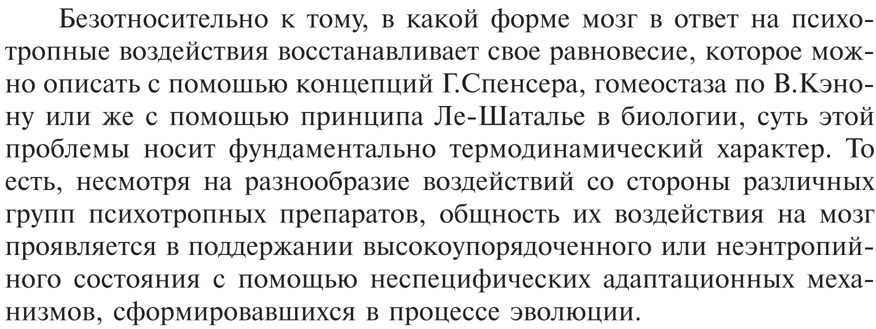
Мы полагаем, что большинство психотропных препаратов являются моделями эндогенных субстратов, которые организм использовал в процессе адаптации к внешним воздействиям. Это лишь предположение, поскольку психотропные средства и эндогенные субстраты, несмотря на общность и различия химической структуры, обладают сходной фармакологической активностью и участвуют во взаимодействиях на различных уровнях (поведенческом, структурном, клеточном, мембранном, рецепторном и др.), которые, будучи *психоунитропными*, не являются специфическими по отношению к воздействиям.

Ситуация значительно усложняется тем, что реакция на психотропные средства и эндогенные соединения включает в себя регуляторные характеристики, которые могут:

- ✓ сопротивляться внешним воздействиям;
- ✓ выбирать более выгодные условия в рамках реакций избегания;
- ✓ компенсировать или корректировать нежелательные воздействия.

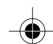
Это обусловлено тем, что организму зачастую проще не воспринимать определенные воздействия или же избегать вредных компонентов, нежели компенсировать возникшие нарушения.

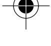
NB! Иерархия психоунитропизма связана с иерархией неспецифических приспособительных механизмов мозга к внешним и внутренним воздействиям, а общая ответная реакция организма на самые разные психотропные препараты – единая: компенсаторно-адаптационная.



Безотносительно к тому, в какой форме мозг в ответ на психотропные воздействия восстанавливает свое равновесие, которое можно описать с помощью концепций Г.Спенсера, гомеостаза по В.Кэнону или же с помощью принципа Ле-Шаталье в биологии, суть этой проблемы носит фундаментально термодинамический характер. То есть, несмотря на разнообразие воздействий со стороны различных групп психотропных препаратов, общность их воздействия на мозг проявляется в поддержании высокоупорядоченного или неэнтропийного состояния с помощью неспецифических адаптационных механизмов, сформировавшихся в процессе эволюции.

Поэтому характер реакций мозга на воздействие психотропных препаратов может рассматриваться как согласованная адаптация на различных уровнях иерархии мозга, направленная на то, чтобы поддержать единство поведенческих, нейрохимических, мембранных и других состояний, имеющее очень малую вероятность своего появления в обычных условиях. Иными словами, отдельные вещества вносят свои мазки в многоцветную палитру и спектр психической деятельности, что мы познаем через крупинки знаний, одной из которых является нейровизуализация фарм-ЭЭГ эффектов психотропных средств.





Литература

1. *Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Мельников К.Н.* Фармакологическая модуляция ионных каналов мембраны нейронов. – *СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 288 с., 2006.*
2. *Ефремова Т.Н., Куликов М.А.* Хаотическая составляющая высокочастотной ЭЭГ человека в состоянии спокойного бодрствования // *Журн. высш. нервн. деятельности, т. 52, № 3, с. 283-291, 2002.*
3. *Жирмунская Е.А., Лосев С.А.* Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. – *М.: Наука, 80 с., 1984.*
4. *Зенков Л.З.* Клиническая электроэнцефалография. – *Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2006.*
5. *Ильюченок Р.Ю., Гильинский М.А., Лоскутова Л.В. и др.* Миндалевидный комплекс: связи, поведение, память. – *Новосибирск: Наука, 230 с., 1981.*
6. *Кануников И.Е., Антонова Е.В., Белов Д.Р., Марков Ю.Г.* Применение теории динамического хаоса для анализа энцефалограмм // *Вестник СПбГУ, серия 3 (биология), вып. 1, №3, с.55-61, 1998.*
7. *Каркищенко Н.Н.* Основы биомоделирования. – *М.: Изд-во ВПК, 608 с., 2004.*
8. *Каркищенко Н.Н.* Психоунитропизм лекарственных средств. – *М.: Медицина, 1993.*
9. *Каркищенко Н.Н.* Фармакология системной деятельности мозга. – *Ростов н/Д: Ростиздат, 152 с., 1975.*

10. *Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Страдомский Б.В.* Производные пиримидина: психотропные свойства и молекулярные механизмы центрального действия // *Фармакол. и токсикол., т.53, № 4, с. 67-72, 1990.*
11. *Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Страдомский Б.В., Заика В.Г.* Биосинтез эндогенных пиримидинов при тревожных и депрессивных состояниях различной этиологии // *Ж. невропат. и психиатрии, т. 91, № 4, с. 73, 1991.*
12. *Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.* Количественный анализ электрограмм мозга при действии биогенных аминов // *Фармакология и токсикология № 6, с. 666, 1978.*
13. *Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Хоронько В.В., Морозов Н.М.* Нейрохимические механизмы пространственной синхронизации в лимбикогиппокомпальном комплексе и влияние на них психотропных средств // *Таламостриокортикальные взаимодействия, вып. 10, с. 103-106, 1981.*
14. *Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.* Об одном комплексном методе анализа биопотнциалов мозга на ЦВМ и АВМ // *Вопросы кибернетики, № 25, Биотехнические системы, с. 78, 1975.*
15. *Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.* Критерии стационарности электрограмм как показатели функционального состояния мозга человека и животных / *Докл. Всесоюзн. конф. по нейрокибернетике, Ростов н/Д, с. 132, 1972.*
16. *Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.* Сравнительная оценка стационарности и дисперсии электрограмм мозга при действии нейролептиков и антидепрессантов // *В сб.: Некоторые вопросы современной нейрофармакологии. – Ростов н/Д, с. 14, 1972.*


17. *Каркищенко Н.Н., Омельченко В.П.* О функциях распределения биопотенциалов мозга и их изменениях на фоне действия психотропных средств / *Докл. научно-техн. конф. по вычислит. технике – Ростов н/Д, с. 89, 1970.*
18. *Каркищенко Н.Н.*Через критерии подобия и аллометрии к валидации // *Биомедицина, № 6, с. 5-27, 2007*
19. *Каркищенко Н.Н., Хайтин М.И.* Анксиолитический эффект оротата калия // *Фармакол. и токсикол., т. 46, № 4, с. 68-71, 1983.*
20. *Каркищенко Н.Н., Хайтин М.И.* Сравнительные исследования некоторых показателей антидепрессивной активности калия оротата и пирацетама // *Фармакол. и токсикол., т. 48, № 2, с. 32-35, 1985.*
21. *Майоров В.В., Мышкин И.Ю.* Корреляционная размерность электроэнцефалограммы и ее связь с объемом кратковременной памяти // *Психофизиол. журн., т.14, № 2, с. 62-72, 1993.*
22. *Меклер А.А.* Обработка ЭЭГ методами фрактального анализа // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, т. 90, № 8, с. 77, 2004.*
23. *Меклер А.А.* Применение аппарата нелинейного анализа динамических систем для обработки сигналов ЭЭГ / *В сб. Актуальные проблемы современной математики: ученые записки. Т. 13 (вып.2). Под. ред. проф. Калашникова Е.В. – СПб.: Изд-во СПб ГМУ, с. 112-140, 2004.*
24. *Николис Г., Пригожин И.* Познание сложного. – *М., 1990.*
25. *Омельченко В.П., Каркищенко Н.Н. // Фармакол. и токсикол., т. 41, № 6, с. 817-821, 1978.*

26. *Прибрам К.* Языки мозга. – *М.: Наука, 464 с., 1975.*
27. *Хакен Г.* Принципы работы головного мозга. – *М.: Мир, 2001.*
28. *Abarbanel H.D.J., Brown R., Sidorowich J.J., Tsimring L.Sh.* The analysis of observed chaotic data in physical systems // *Rev.Mod.Phys., vol.65, No. 4, pp.1331-1393, 1993.*
29. *Albano A.M., Muench J., Schwartz C.* Singular-value decomposition and Grassberger-Procaccia algorithm // *Phys.Rev.A., vol. 38, No. 6, pp. 3017-3026, 1988.*
30. *Das A., Das P.* Characterization of chaos evident in EEG by nonlinear data analysis // *Complexity, vol. 7, No. 3, 2002.*
31. *Eckmann J.P., Ruelle D.* Ergodic theory of chaos and strange attractors // *Rev. Modern Physics, vol. 57, No. 3(1), pp. 617-656, 1985.*
32. *Essex C., Nerenberg M.A.H.* Comment on «Deterministic Chaos: The Science and the Fiction» by D.Ruelle. – *Proc. R. Soc. Lond. A, 435, pp. 287-292, 1991.*
33. *Herrman W.N.* PharmacoEEG // *Meth. and. Find.Exp.Clin.Pharmacol., vol. 3, pp. 55-76, 1981.*
34. *Itil T.M., Soldatos C.* Psychotropic agents. Part 1. Antipsychotics and antidepressants. – *Berlin, pp. 438-469. 1980.*
35. *Itil T. M.* Short pharmaco EEG analysis by measure. – *Oxford Press, 314 p, 2005.*
36. *LeDoux J.* The power of emotions. *In .R.Conlan (ed), States of Mind: New Discoveries About How Oue Brains Make Us Who We Are, N.Y., John Wiley and Sons, pp. 123-50,1999.*
37. *Lutzenberger W., Birbaumer N; Flor H., et al.* Dimensional analysis of the human EEG and intelligence // *Neurosci Lett., vol. 143, No. 1-2, pp.10-40, 1992.*
38. *Osenstein M.T., Collins J.J., De Luca C.J.* A practical method for calculation largest Lyapunov exponents for small data sets // *Physica D, 65, 117, 1993.*
39. *Ruelle D.* Deterministic chaos: the science and the fiction // *Proc. R. Soc. Lond. A, 427, pp. 241-248, 1990.*
40. *Sprott J.C., Rowlands G.* Chaos data analyzer: the professional version. – *AIP, NY, 1995.*
41. *Takens F.* Detecting strange attractors in turbulence // *Lecture Notes in Math. Berlin, vol. 898, 1981.*
42. *Theiler J.* Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time – series data // *Phys.Rev.A., vol. 34, No.3, pp. 2427-2432, 1986.*
43. *Tsonis A.* Chaos: from Theory to Applications. – *NY. Premium Press. 1992.*
44. *Van Bredel N.H., Dore P.R.* Theoretical possibilities for deterministic chaos to analysis of the human EEG and MEG // *New Brain Res., v. 214, pp. 787-804, 2007.*

